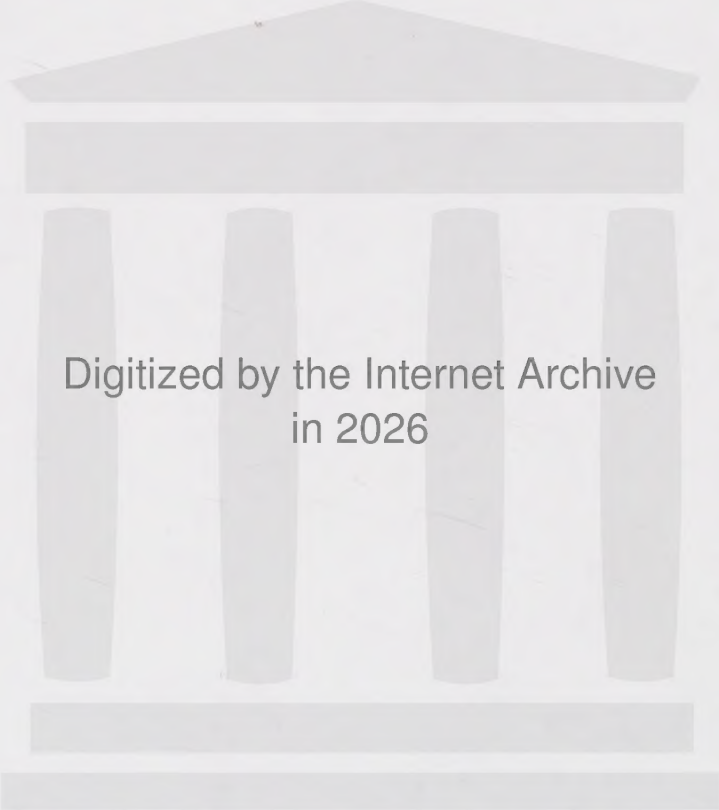


Potentielle Wirkstoffe
mit eingeschränkter Konformation:

Synthese und Stereochemie
von spirocyclischen
2-, 3- und 4-Phenylpiperidinen

Johann Speckbacher



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0014

Potentielle Wirkstoffe mit eingeschränkter
Konformation:

Synthese und Stereochemie von
spirocyclischen 2-, 3- und 4-Phenylpiperidinen

Dissertation der Fakultät für Chemie und
Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Johann Speckbacher
aus Oberneukirchen

München 1987

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Reimann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Severin

Die Dissertation wurde am 23.03.87 der
Fakultät zur Beurteilung vorgelegt.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.1987

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Reimann angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Reimann sehr herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Severin danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ich danke Frau Stekker und Frau Fritsch für die
Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und der CHN-Analysen
und Frau Visintainer für die Aufnahme der Massen-
spektren und der ^{13}C -NMR-Spektren.

Herrn Dr. Schünemann möchte ich für die Durchführung
der pharmakologischen Testung
und Herrn Dr. Lotter und Frau Schucker für die
Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse danken.

Inhaltsverzeichnis

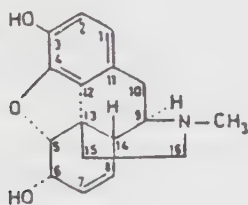
1.	Einleitung	1
1.1	Themenstellung	6
2.	Allgemeiner Teil	10
2.1	Synthese der spirocyclischen Verbindungen <i>50a-c</i> , <i>50e-h</i> , <i>60b-d</i> und <i>51</i>	10
2.1.1	Synthese der Ausgangsstoffe	11
2.1.1.1	4-Cyano-3-methyl-pyridin <i>17a</i>	11
2.1.1.2	Methoxysubstituierte Phenethylbromide <i>25</i>	12
2.1.1.3	2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl-triphenyl-phosphoniumbromid <i>18</i>	13
2.1.2	Verknüpfung der Ausgangsstoffe	14
2.1.3.1	Katalytische Hydrierung von 4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-propenyl]-pyridin <i>23</i> und 4-(2-Phenethenyl)-pyridin <i>24</i>	18
2.1.3.2	Huang-Minlon-Reduktion der Ketone <i>26a-c</i> , <i>26e</i> , <i>26f</i> und <i>22</i>	19
2.1.4	Darstellung der Methiodide <i>35a-g</i> , <i>36</i>	20
2.1.5	Reduktion der Methiodide zu den Tetrahydro-pyridin-Derivaten <i>40a-g</i> , <i>41a</i> , <i>41b</i>	21
2.1.6	Cyclisierung der 4-(3-Phenylpropyl)-tetrahydro-pyridin-Derivate <i>40a-e</i>	30
2.1.6.1	Cyclisierung der sauerstofffreien 4-(3-Phenylpropyl)-tetrahydro-pyridin-Derivate <i>40a</i> , <i>40e</i>	31
2.1.6.1.1	Cyclisierung von 1,3-Dimethyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin <i>40e</i> mit Klärung der Stereochemie	31
2.1.6.1.2	Cyclisierung von 1-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin <i>40a</i>	39
2.1.6.2	Cyclisierung der sauerstoffhaltigen 4-(3-Phenylpropyl)-tetrahydro-pyridin-Derivate <i>40b-d</i>	40
2.1.6.2.1	Cyclisierung und Veretherung des p-Methoxy-Derivates <i>40b</i>	41
2.1.6.2.2	Cyclisierung und Veretherung des m-Methoxy-Derivates <i>40c</i>	42

2.1.6.2.3	Cyclisierung des 3,4-Dimethoxy-Derivates 40d	45
2.1.7	Cyclisierung von 1-Methyl-4-(4-phenylbutyl)- und 1-Methyl-4-(2-phenylethyl)-1,2,5,6-tetra- hydropyridin zu den Spiroverbindungen 50f, 50g	47
2.1.8	Cyclisierung von 1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)- 1,2,5,6-tetrahydropyridin 4/b und 1-Methyl-3- (3-phenylpropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 4/a zu 5/	51
2.2	Synthese von 1'-Methyl-3,4-dihydro-spiro-(naph- thalin-1(2H),2'-piperidin) 85	57
2.2.1	Herstellung der Ausgangsstoffe: 1-Chlortetralin 70 1-Cyanotetralin 71, 1-Carbomethoxytetralin 72	58
2.2.2	Darstellung von 1-(Diphenyl-methylen-amino)- 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin	59
2.2.3	Alkylierung von zu 1-(3-Carbomethoxy-2- propenyl)-1-(diphenyl-methylen-amino)- 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin	60
2.2.4	1-Cyano-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetra- hydronaphthalin 77 aus 71	65
2.2.5	Versuche zur Hydrolyse des alkylierten Cyano- tetralins 77 zum Carbonsäureamid 78	66
2.2.6	Herstellung von 1-Carbamoyl-1-(4-phenoxy-butyl)- 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 78 aus 72	68
2.2.7	Hofmann-Abbau von 78 zum primären Amin 81 bzw. zum Urethan 82	72
2.2.8	Versuche zur Hydrolyse des Urethans 82 zu 81 bzw. 84	76
2.2.9	Reduktion von 82 zu N-Methyl-1-amino-1-(4-phen- oxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 83	78
2.2.10	1'-Methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin- 1(2H),2'-piperidin) 85 aus 83	81
2.3	Pharmakologische Testung	85
2.3.1	Ergebnisse	86
2.3.1.1	Verhaltensbeobachtung nach Irwin	86
2.3.1.2	Beeinflussung der Spontanmotilität	87
2.3.1.3	Essigsäure-(writhing)-Test	88
2.3.1.3.1	Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im "writhing-Test"	89

3.	Zusammenfassung	90
4.	Experimenteller Teil	95
5.	Spektrenanhang	191
6.	Literaturverzeichnis	206

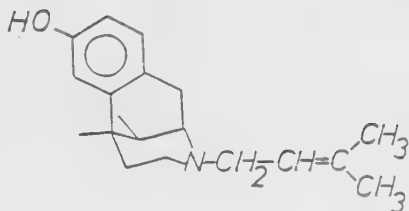
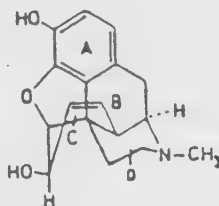
1. Einleitung

Die Forschung auf dem Gebiet der zentralwirksamen Analgetika, die mit der Isolierung des Morphins / durch Ser-türner 1806 begann, stellt nach wie vor ein sehr weitrei-chendes wissenschaftliches Betätigungsfeld dar. Speziell die Erfolge der letzten 50 Jahre, wie die Strukturaufklä-rung des Morphins durch Robinson und Gulland¹⁾, dessen Totalsynthese durch Gates und Tschudi²⁾ und die Synthese von Benzomorphan³⁾ sowie Piperidinderivaten⁴⁾ (z.B. Pen-tazocin², Pethidin³), förderten das Interesse an opioid wirkenden Analgetika.

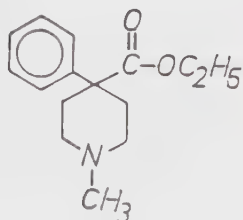


Morphin

1



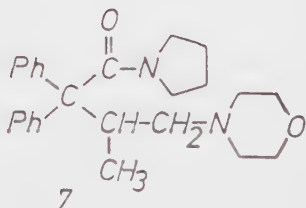
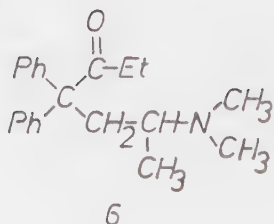
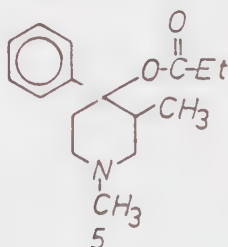
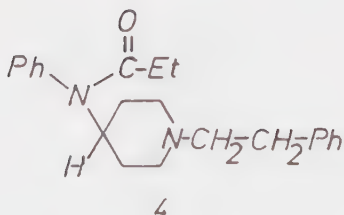
2

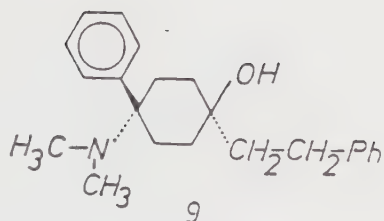
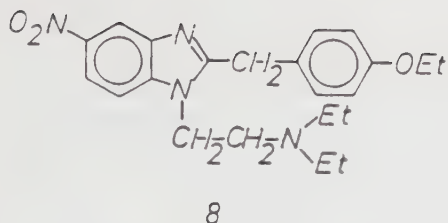


3

Die chemische Verschiedenheit der einzelnen zentralen Analgetika bot die Suche nach "essentiellen Strukturmerkmalen" förmlich an. So postulierte Schaumann⁵⁾ die 4-Phenylpiperidinstruktur als analgetische Gruppierung. Wie die weitere Entwicklung aber zeigte, genügte dieses Kriterium den später therapeutisch eingesetzten Analgetika bei weitem nicht mehr. So gibt es heute eine Vielzahl chemisch sehr unterschiedlicher Opiode, die sich in fünf Gruppen einteilen lassen⁶⁾.

- 1) Polycyclische Moleküle vom Morphin-, Morphinan- und Benzomorphan-Typus (z.B. Morphin 1, Pentazocin 2)
- 2) Derivate 4-substituierter Piperidine, z.B. Fentanyl 4, Pethidin 3 und Prodin 5
- 3) Offenkettige Diphenylpropylamin-Derivate wie Methadon 6 und Dextromoramid 7, sowie Benzimidazol-Derivate (z.B. Etonitazen 8)
- 4) Enkephaline, Endorphine und verwandte Peptide
- 5) Sonstige, z.B. das 4-Aryl-4-dimethylaminocyclohexanol-Derivat 9





Die Erkenntnis, daß die analgetische Wirkung eng an strukturelle Bedingungen gebunden ist, führte schon in den fünfziger Jahren zu der Annahme, daß es im Körper spezifische Bindungsstellen, die sogenannten Opiatrezeptoren, gibt. Drei Arbeitsgruppen gelang es in etwa gleichzeitig, diese Bindungsstellen nachzuweisen⁷⁾. Anfangs stellte man sich die Rezeptoren noch relativ einfach vor, bestehend aus einem kationischen Zentrum, einer Vertiefung und einem ebenen Areal (siehe Bild 1)⁸⁾.

Die wachsende Zahl der opioid wirksamen Substanzen hatte eine laufende Veränderung der Rezeptormodelle zur Folge. Die anfängliche Schlüssel-Schloß-Vorstellung mußte aufgegeben werden. Neuere Befunde sprechen für die Existenz von drei oder vier verschiedenen Opiatrezeptoren (μ , δ , κ , σ)⁹⁾.

Sowohl die 4-phenylsubstituierten Piperidine als auch Morphin / scheinen an demselben Rezeptor (μ) anzugreifen. Die Tatsache, daß phenolische Hydroxylgruppen einerseits die Wirkung von Morphinderivaten steigern können, andererseits die der 4-Phenylpiperidine mindern, veranlaßte Portoghesse, verschiedene aromatische Bindungsstellen für beide Wirkstoffklassen zu postulieren (s. Bild 2)¹⁰⁾.

Bild 1

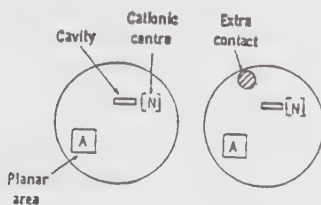


Bild 2

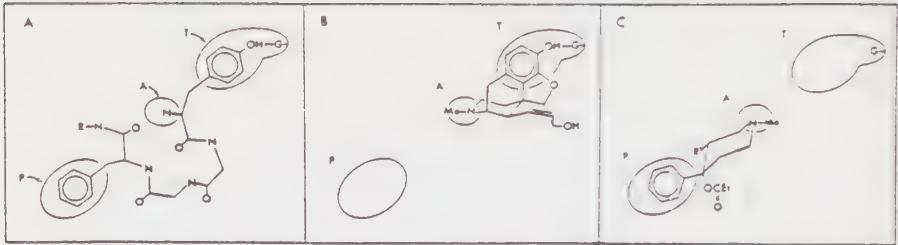


Fig. 13.8 A schematic illustration of the interactions of enkephalins (panel A), morphine (panel B), and alliinopidine (panel C) with opioid receptor subunits (T and P) which recognize the aromatic residues of Tyr¹ and Phe⁵ of the opioid peptides. The anionic site A is not paired with the protonated nitrogen of the opioids in all three cases. Group G located on subunit T represents a hydrogen-bonding acceptor dipole.

Trotz mannigfaltiger Bemühungen war es bis jetzt nicht möglich, die Rezeptorstrukturen aufzuklären. Solange das nicht gelingt, muß sich die Synthese neuer, potentieller Opiode an den bisherigen Erfahrungen orientieren.

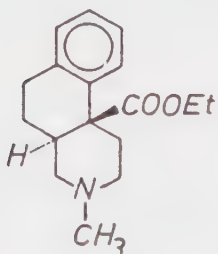
Folgendes steht fest:

- Alle opioiden Analgetika besitzen ein basisches, häufig tertiäres Stickstoffatom.
- Die Substituenten an diesem Stickstoffatom üben meist einen großen Effekt auf die Wirksamkeit aus. Methylgruppen wirken vorwiegend agonistisch, längere, verzweigte Ketten oft antagonistisch.
- Alle rezeptoraffinen Strukturen haben ein aromatisches Zentrum, das entweder frei drehbar angeordnet ist (Pethidin³) oder zu einem Ringsystem gehört (Pentazocin²).
- Eine zusätzliche Sauerstofffunktion am Aromaten kann die Wirkung mindern aber auch verstärken, wenn sie an der "richtigen Stelle" plaziert ist.
- Die Affinität zum Rezeptor hängt in starkem Maße von der Stereochemie ab.

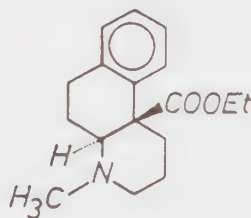
All diese Aussagen sind bedeutend unverbindlicher als jene von Schaumann⁵⁾, der eben die 4-Phenylpiperidinstruktur als essentiell betrachtete. Nichtsdestoweniger stellen die phenylsubstituierten Piperidine nach wie vor eine bedeutende Klasse der Opioiden dar.

1.1 Themenstellung

Der Aromat im Pethidin **3** kann durch die freie Drehbarkeit um die σ -Bindung zwischen den beiden Ringen in einem beliebigen Winkel zur Ebene des Piperidinrings stehen. In unserem Arbeitskreis gelang Bracher¹¹⁾ mit der Synthese von **10** und **11** die Herstellung zweier Pethidin- bzw. Isopethidinabkömmlinge, deren aromatische Zentren fixiert sind.



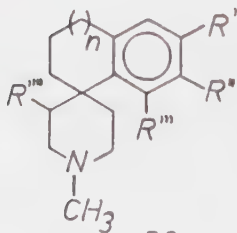
10



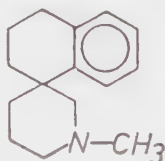
11

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, Phenylpiperidinstrukturen zu synthetisieren, in denen die freie Drehbarkeit des Aromaten aufgehoben wird, gleichzeitig eine Konformationsänderung des Piperidinringes aber noch möglich bleibt. Der Aromat kann sich somit nur noch in einer Ebene bewegen.

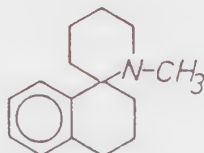
Die spirocyclischen Verbindungen **50**, **51** und **85** sollten diese Voraussetzungen erfüllen.



50



51



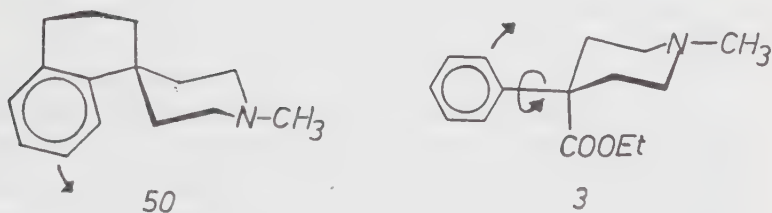
85

Nachfolgendes Schema 1 zeigt zur Verdeutlichung nochmals den Unterschied zwischen 3 und 50 in Bezug auf die Beweglichkeit des aromatischen Zentrums.

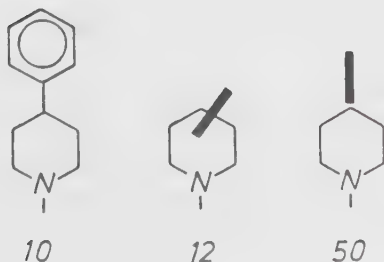
Schema 2 vergleicht die Anordnung des Aromaten zum Piperidinring im Pethidinderivat 10 mit Benzomorphan 12 und der Spirostruktur 50. In 10 ist er in der gleichen Ebene wie der Heterocyclus angeordnet, bei 12 steht er senkrecht über dem Piperidinring und in 50 sollte er senkrecht neben dem Stickstoffring zu liegen kommen.

Anmerkung: Die Strukturformeln werden auf den Piperidinring und den Aromaten reduziert. Die Ansicht erfolgt von oben auf den Heterocyclus, steht der Aromat also senkrecht zum Piperidinring so wird er lediglich als schwarzer Balken gezeichnet.

Schema 1:



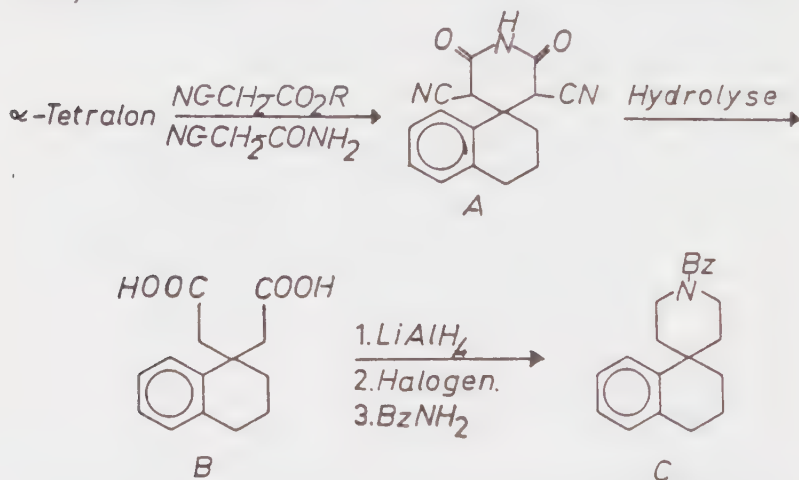
Schema 2:



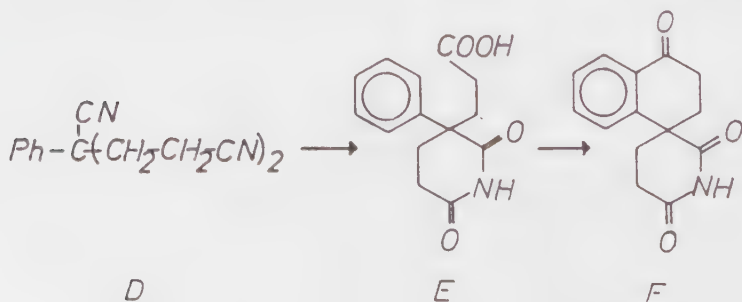
Das Spirogrundgerüst 50¹²⁾ (C) sowie das Trioxoderivat von 51^{13a)} (F) sind literaturbekannt.

C wurde folgendermaßen hergestellt:

Ausgehend von α -Tetralon wurde mit Cyanessigester kondensiert, Cyanacetamid addiert und das entstandene Imid A zur Tetralin-1,1-diessigsäure B hydrolysiert. Anschließende Lithiumalanatreduktion, Halogenierung und Umsetzung mit Benzylemin führte zu C.



F wurde u.a. aus δ -Cyano- δ -phenyl-pimelinsäuredinitril D nach Imidbildung (E) durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung hergestellt. Die Reduktion der Oxo-Gruppen war versucht worden, aber mißlungen. In späteren Veröffentlichungen^{13b)} wurden zwar wiederum Derivate von F beschrieben, nicht aber die unsubstituierte Verbindung 51.



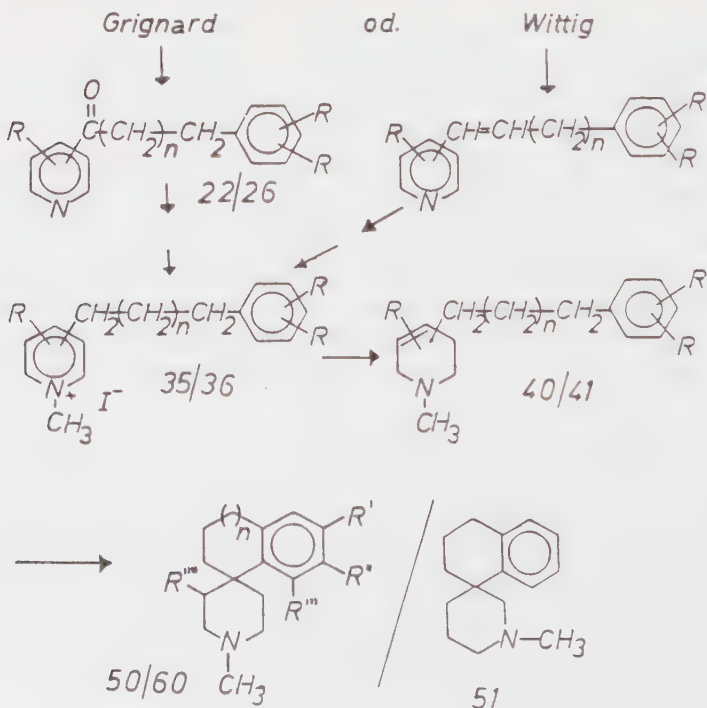
2. Allgemeiner Teil

2.1 Synthese der spirocyclischen Verbindungen 50a-c, 50e-h, 60b-d und 51

Die spirocyclischen Verbindungen **50** und **51** sollten durch intramolekulare Aromatenalkylierung hergestellt werden.

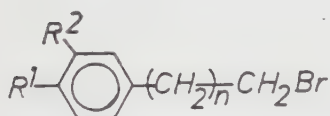
Es war geplant, die Ketone **22/26** über eine Grignard-Reaktion zu synthetisieren und nach Huang Minlon zu reduzieren. Bei einem Mißlingen konnte die Verknüpfung durch Wittig-Reaktion und die anschließende Hydrierung der Doppelbindung in Erwägung gezogen werden.

Die Reduktion der Pyridiniumiodide **35/36** zu den Tetrahydropyridinen **40/41** sollte mit Natriumborhydrid und der intramolekulare Ringschluß zu **50/60** und **51** mit konzentrierten Protonensäuren versucht werden.

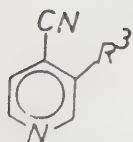


2.1.1 Synthese der Ausgangsstoffe

Neben verschiedenen methoxylierten 2-Phenethylbromiden **25** und 4-Cyano-3-methyl-pyridin **17a** wurde zusätzlich das bisher unbekannte 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl-triphenyl-phosphoniumbromid **18** als Ausgangsstoff benötigt.

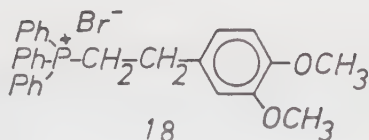


25	n=1		n=2	
	R ¹	R ²	25 f: R ¹ =R ² =H	
a	H	H		
b	OCH ₃	H		
c	H	OCH ₃		
d	OCH ₃	OCH ₃		



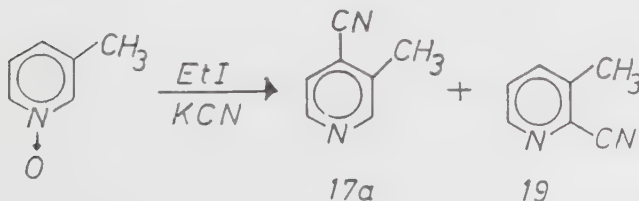
17a: R³=CH₃

17b: R³=H



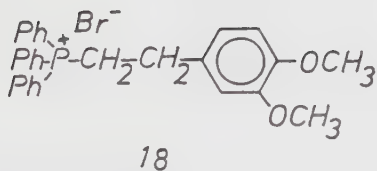
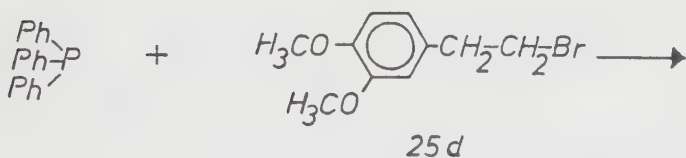
2.1.1.1 4-Cyano-3-methyl-pyridin 17a

Diese Verbindung stellte bereits van den Haak und Mitarbeiter 1981 her ¹⁵⁾. Ausgehend von 3-Methylpyridin N-oxid wurde mit Ethyliodid und anschließend mit Kaliumcyanid versetzt. Bei der Nacharbeitung mußte beachtet werden, daß neben dem 4-Cyano-Isomeren **17a** auch das 2-Cyano-Isomere **19** entstand. Ersteres ließ sich durch sorgfältige Destillation über eine Vigreux-Kolonnen sehr sauber abtrennen.



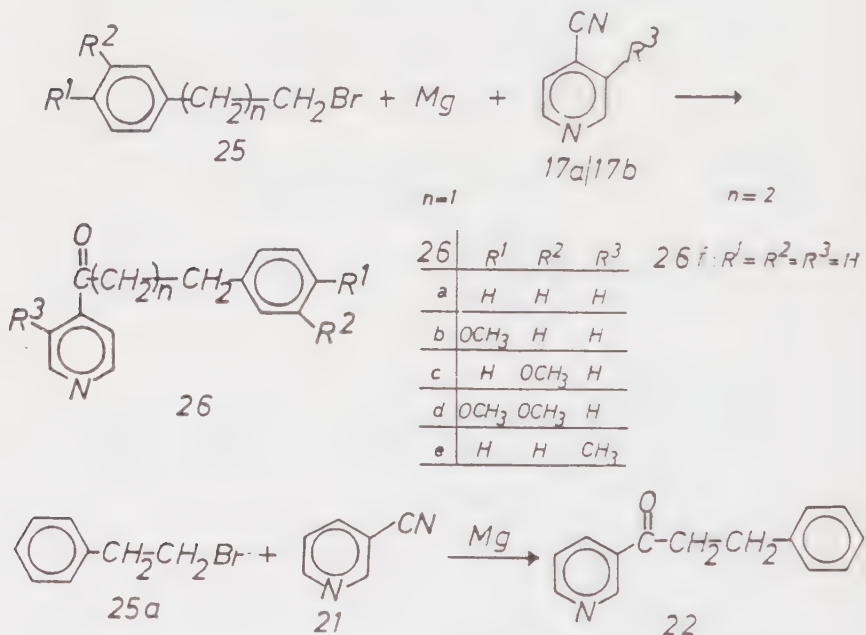
2.1.1.3 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl-triphenylphosphoniumbromid 18

Das noch nicht bekannte Phosphoniumsalz **18** wurde aus Triphenylphosphin und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylbromid **25d** hergestellt.



2.1.2 Verknüpfung der Ausgangsstoffe

Die Verknüpfung der Pyridinnitrile 17a, 17b und 21 mit den verschiedenen substituierten Phenethylbromiden sollte durch Grignard-Reaktion¹⁷⁾ zu den entsprechenden Ketonen möglich sein.



Es zeigte sich, daß die Grignardreagenzien aus den entsprechenden Alkylbromiden mit den eingesetzten aromatischen Nitrilen in der gewünschten Weise reagierten. Die Darstellung der Grignard-Verbindungen aus den Alkylbromiden war unproblematisch. Dimerisierung¹⁸⁾ wurde dabei kaum beobachtet. Selbst bei methoxylierten Ausgangsstoffen gelang die Herstellung recht gut. Die entstandenen Alkylmagnesiumbromide können mit dem sogenannten Gilman-Test¹⁹⁾ nachgewiesen werden.

Die anschließende Reaktion mit den Pyridinnitrilen 17a, 17b und 21 läßt sich gut verfolgen. Bei Zugabe der Nitrile entsteht augenblicklich an der Eintropfstelle eine gelbe Fällung. Ist kein Grignardreagenz mehr vorhanden, bleibt die Färbung aus und die Zugabe des Nitrils kann gestoppt werden. Durch Gilman-Test schließt man die Anwesenheit metallorganischer Verbindungen aus. So wird unnötiger Überschuß an Nitril vermieden und nach saurer und alkalischer Aufarbeitung ein relativ sauberes Rohprodukt erhalten.

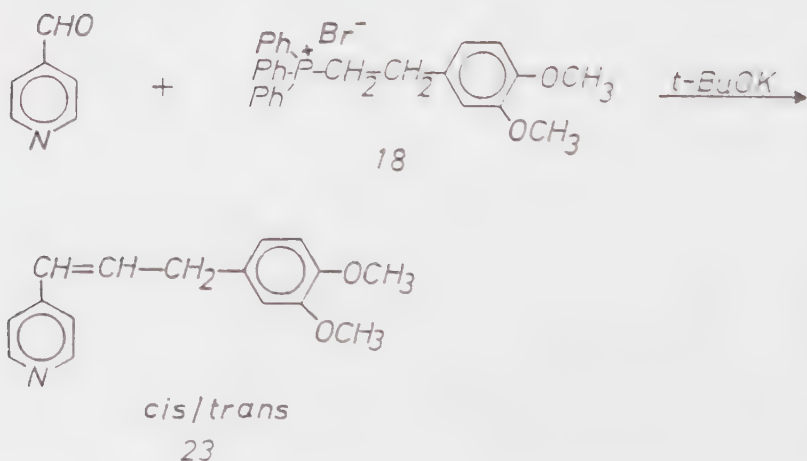
Lediglich 26d konnte nicht nach dieser Methode hergestellt werden. Hier mußte ein anderer Weg eingeschlagen werden; siehe S. 16.

Die Struktur der erhaltenen Ketone 26a c, 26e, 26f und 22 läßt sich durch spektroskopische Daten absichern:

- 1) Die Massenspektren zeigen die stimmenden Molekülpeaks.
- 2) Im IR-Spektrum sind zwischen $1690-1695\text{ cm}^{-1}$ die $\text{C}=\text{O}$ Absorptionsbanden zu finden, die $\text{C}-\text{N}$ Banden der Ausgangsnitrile fehlen.
- 3) Die angegebenen Daten der literaturbekannten Ketone 26a²⁰⁾, 26b²¹⁾ und 22²²⁾ stimmen mit meinen gefundenen weitgehend überein.
- 4) Im ^1H -NMR-Spektrum von 26e erscheinen zwischen 8,43 und 8,66 ppm die Signale der α -Pyridinprotonen; ein Dublett und ein Singulett überlagern sich. Die Pyridinprotonen in 26a, 26b, 26c und 26f zeigen wie erwartet ortho- und meta-Kopplungen von 5 bzw. 2Hz. Aufgrund der Befunde im aromatischen Bereich der ^1H -NMR-Spektren kann somit eine Addition des Grignardreagenzes am Pyridinring ausgeschlossen werden²³⁾.

Bei 26a-c, 26e und 22 findet man im aliphatischen Teil des Spektrums zwischen 2,75 und 3,50 ppm jeweils ein zentriertes Multipllett für vier aliphatische Protonen. Die Singuletts der Methoxy- und Methylenprotonen erscheinen bei 3,75 bzw. 2,35 ppm.

Wie bereits erwähnt, ließ sich 26d nicht nach der eben beschriebene Weise synthetisieren. Das Grignardreagent aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylbromid 25d konnte nicht hergestellt werden. In unserem Arbeitskreis hatte bereits Friesinger²⁴⁾ bei der Umsetzung methoxylierter Benzylhalogenide mit Magnesium die Erfahrung gemacht, daß diese nur sehr schwer in der gewünschten Weise reagierten. Ähnlich wie er hätte auch ich versuchen können, die Grignard-Reaktion durch Variation der Versuchsbedingungen zu ermöglichen. Da aber das Phosphoniumsalz 18 in guten Ausbeuten aus 25d und Triphenylphosphin zugänglich war, beschloß ich, die Verknüpfung über eine Wittig-Reaktion zu versuchen. 18 wurde mit Pyridin-4-aldehyd unter Basenzusatz in guten Ausbeuten zum olefinischen Produkt 23 umgesetzt.



Die gewünschte Verbindung 23 fiel in ausreichender Ausbeute (70%) an. Im Dünnschichtchromatogramm erschienen zwei Hauptprodukte mit sehr ähnlichem Rf. Vermutlich entstand ein cis/trans-Gemisch, das aber, zumal die Doppelbindung im nächsten Reaktionsschritt hydriert werden sollte, nicht aufgetrennt wurde.



23

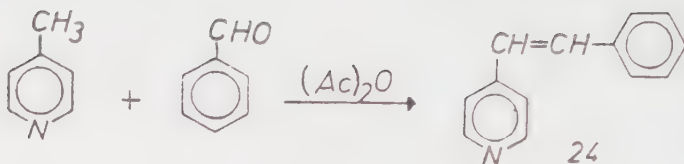
Die spektroskopischen Daten sprechen eindeutig für eine gelungene Reaktion:

- 1) Das Massenspektrum zeigt den stimmenden Molekülpeak.
- 2) Im IR-Spektrum finden sich bei 1260 und 1240 cm^{-1} zwei deutliche C-O Valenzschwingungen.
- 3) Das Aufspaltungsmuster im aromatisch-olefinischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums ist aufgrund der

cis/trans-Isomerie recht unübersichtlich, allerdings lassen sich die Pyridinprotonen eindeutig zuordnen. Kopplungskonstanten der beiden olefinischen Protonen können nicht bestimmt werden.

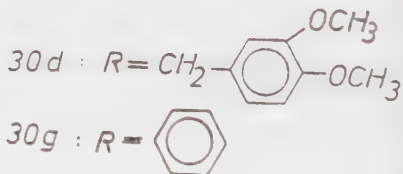
Die Signale beider OCH_3 -Gruppen erscheinen gemeinsam als Singulett bei 3,88 ppm.

24 wurde nach einem bekannten Verfahren durch Kondensation von δ -Picolin mit Benzaldehyd unter Zusatz von Acetanhydrid hergestellt. Diese Methode erwies sich als sehr effektiv (25).



2.1.3.1 Katalytische Hydrierung von 4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-propenyl]-pyridin 23 und 4-(2-Phenylethenyl)-pyridin 24

Die beiden Olefine 23 und 24 können in sehr guten Ausbeuten (90%) mit Pd/C unter Normaldruck zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen hydriert werden²⁶⁾.

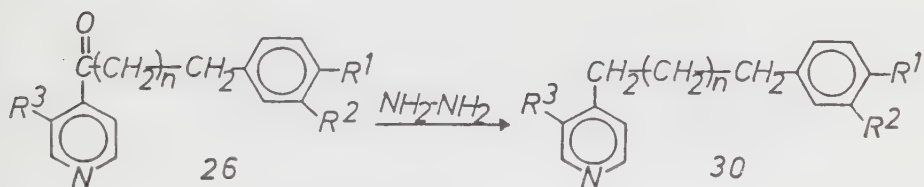


Der Schmelzpunkt für 30g stimmt mit der Literaturangabe²⁷⁾ überein. ¹H-NMR-, IR- und Massenspektrum fielen wie erwartet aus. Etwas ungewöhnlich ist das Singulett für die vier aliphatischen Protonen bei 2,90 ppm.

Die spektroskopischen Daten der Dimethoxy-Verbindung 30d zeigten keine Ungewöhnlichkeiten und können dem experimentellen Teil entnommen werden (s.S. 121).

2.1.3.2 Huang-Minlon-Reduktion der Ketone 26a-c, 26e, 26f und 22

Die Reduktion der Ketone 26a-c, 26e, 26f und 22 wurde nach Huang-Minlon mit Hydrazin in Triethylenglykol durchgeführt²⁸⁾.

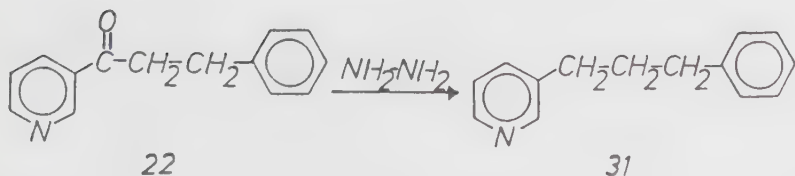


$n=1$

30	R^1	R^2	R^3
a	H	H	H
b	OCH ₃	H	H
c	H	OCH ₃	H
e	H	H	CH ₃

$n=2$

30f: $R^1=R^2=R^3=H$



Bishydrazonbildung als Nebenreaktion, wie sie Dammert²⁸⁾ beobachtete, wurde nicht festgestellt.

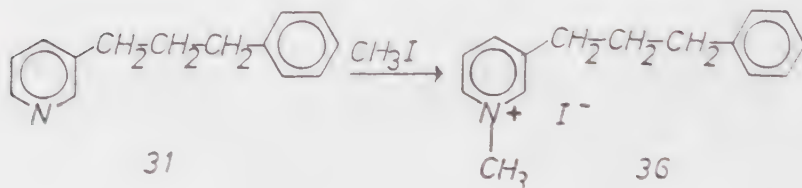
Die Struktur der Reduktionsprodukte konnte ohne weiteres bewiesen werden.

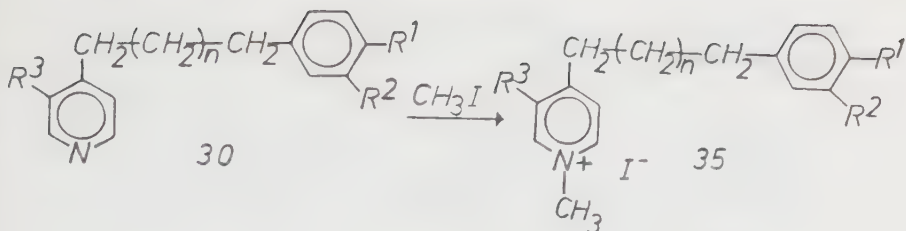
- 1) Die Massenspektren zeigen stimmende Massenpeaks.
- 2) Im IR-Spektrum fehlt die C=O Absorption.
- 3) Die gefundenen physikalischen Daten der literaturbekannten Verbindungen 30a^{20,27,29)}, 30b³⁰⁾, 30f²⁷⁾ und 3f²²⁾ stimmen mit den dortigen Angaben überein.
- 4) Im aliphatischen Bereich der ¹H-NMR-Spektren erscheinen zusätzlich die Signale für zwei Protonen. Das Aufspaltungsmuster im aromatischen Teil bleibt unverändert.

2.1.4 Darstellung der Methiodide 35a-g, 36

Die Herstellung der Methiodide gelang ohne besondere Schwierigkeiten in guten Ausbeuten.

Zur Weiterverarbeitung konnten die Rohprodukte eingesetzt werden.





$n=1$

35	R^1	R^2	R^3
a	H	H	H
b	OCH_3	H	H
c	H	OCH_3	H
d	OCH_3	OCH_3	H
e	H	H	CH_3

35g: $n=2$ $R^1=R^2=R^3=H$

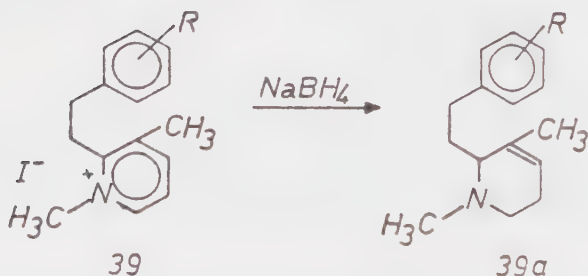
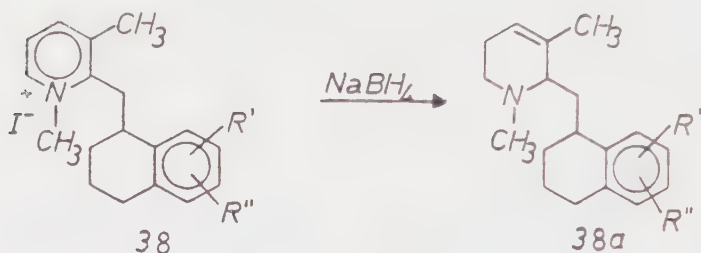
35f: $n=0$ $R^1=R^2=R^3=H$

2.1.5 Reduktion der Methiodide zu den entsprechenden Tetrahydropyridin-Derivaten 40a-g, 4/a, 4/b

Die Synthese der als Cyclisierungsvorstufen benötigten Tetrahydropyridine stellt einen entscheidenden Schritt in der Synthesekette dar. Die Reduktion quartärer Pyridiniumsalze mit Natriumborhydrid ist gut untersucht^{31,32,33)} und infolgedessen die Methode der Wahl. In der Literatur wird die Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln wie Methanol³⁴⁾, Ethanol³⁵⁾ und 1N Natronlauge³⁶⁾ beschrieben. Auch Mischungen dieser Lösungsmittel werden angewandt. Die Natronlaugekonzentration darf allerdings ein Mol-Äquivalent nicht übersteigen, da ansonsten nur Dihydropyridine³⁷⁾ entstehen.

Auch in unserem Arbeitskreis ist die Borhydridreduktion von quarternierten N-haltigen Heterocyclen mit Erfolg angewandt worden. So gelang es Bauer³⁸⁾ und Schwaetzer³⁹⁾, 1,2,3 trisubstituierte Pyridiniumiodide 38, 39 mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden 1,2,5,6-Tetrahydro-

pyridinen 38a, 39a zu reduzieren. Die Ausbeuten lagen zwischen 60 und 90%.

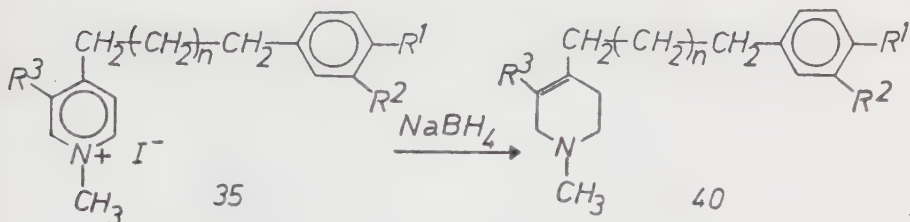


Zur Durchführung der Reaktion wurde, aufbauend auf die vorausgehend zitierten Erfahrungen folgende, bereits von Lodde⁴⁰⁾ und Friesinger²⁴⁾ benutzte Methode gewählt:

Das Natriumborhydrid wird in 1N Natronlauge aufgelöst. Damit ist einerseits die Stabilität des Reduktionsmittels erhöht⁴¹⁾, andererseits wird bei dieser Alkalikonzentration der Angriff eines Protons aus dem Lösungsmittel auf das initial entstehende Dihydro-System noch nicht verhindert. Zu dieser Lösung werden die Methiodide, gelöst in einer Mischung aus gleichen Teilen Ethanol und 2N Natronlauge zugetropft und 24 Stunden gerührt. Nach der Aufarbeitung erhält man zähe, gelbe bis braune Öle, die im Dünnschichtchromatogramm relativ sauber erscheinen.

Die Rohprodukte wurden säulenchromatographisch gereinigt; in den meisten Fällen war auch eine Destillation möglich.

Nach der angegebenen Methode konnten die Methiodide 35a-g in Ausbeuten von 75 - 90% zu den entsprechenden 1,4 disubstituierten 1,2,5,6 Tetrahydropyridinen 40a-g reduziert werden.



n=1

40	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	OCH ₃	H	H
c	H	OCH ₃	H
d	OCH ₃	OCH ₃	H
e	H	H	CH ₃

n=2

40f: R¹=R²=R³=H

n=0

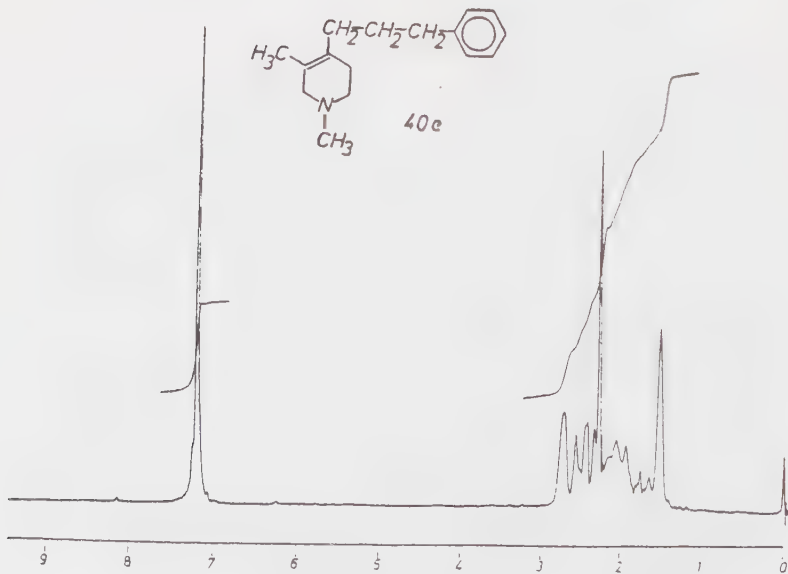
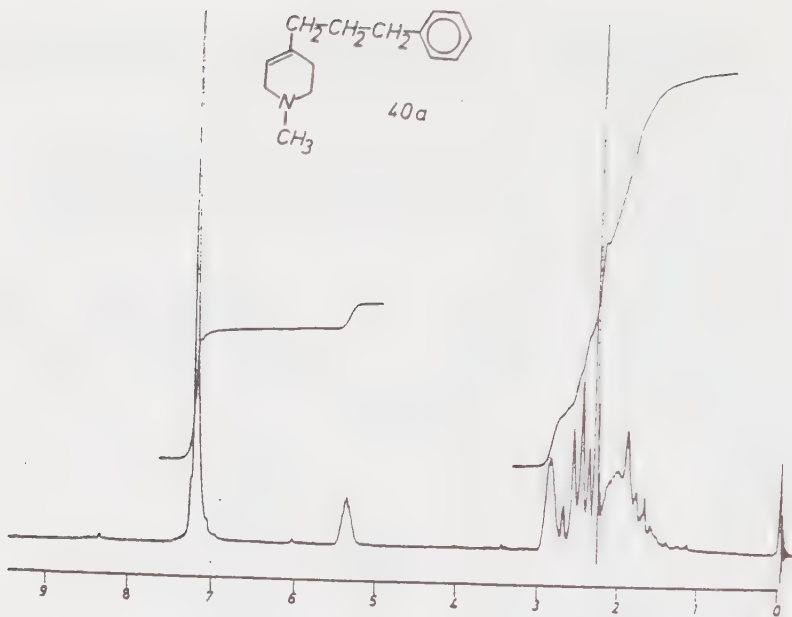
40g: R¹=R²=R³=H

Die Massenspektren der Verbindungen 40a-g zeigen jeweils einen stimmenden Massenpeak. Es konnte damit ein verschiedener Hydrierungsgrad, etwa Perhydro- oder eine Dihydro-Verbindung ausgeschlossen werden.

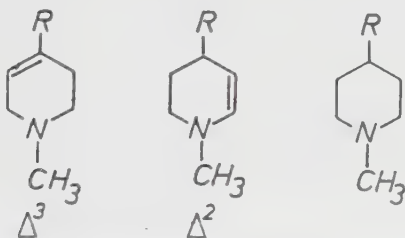
Im IR-Spektrum gibt es gleichfalls einige charakteristische Änderungen gegenüber den Huang-Minlon-Produkten 30a-g. Von 2600-2800 cm⁻¹ finden sich starke Bohlmann-Schwingungen, die auf N-methylierte Piperidine bzw. N-methylierte, teilhydrierte Pyridine hindeuten.

Anhand der ¹H-NMR-Spektren können die Strukturen der Borhydridprodukte eindeutig bewiesen werden.

Im folgenden sind exemplarisch die Spektren 40a und 40e abgebildet.



Im aromatischen Bereich finden sich nur noch die Signale für die Protonen des Phenylrestes, die der α - und β -Pyridinprotonen sind verschwunden. Bei den Verbindungen *40a-d*, *40f* und *40g* erscheint dafür jeweils bei etwa $\delta=5,4$ ppm ein breites Signal für ein olefinisches Proton. Damit ist auch die Lage der Doppelbindung eindeutig festgelegt: Sie muß zwischen C-3 und C-4 liegen (Δ^3). Bei einer Δ^2 -Lage sollte die Integration im olefinischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zwei Protonen betragen. Außerdem müßte eine solche Enamindoppelbindung von Natriumborhydrid reduziert werden.



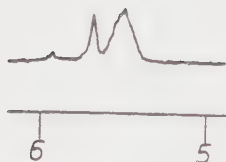
Die Perhydrierung kann anhand der bloßen Anwesenheit eines olefinischen Signals von vorneherein ausgeschlossen werden. Aus der Abwesenheit eines solchen Signals in *40e* folgt in Kombination mit den anderen spektroskopischen Daten, zwangsläufig eine ditertiäre Lage der Doppelbindung.



Red. v.
36

Zu meiner Überraschung verlief die Borhydridreduktion von *36* (siehe S.20) nicht so eindeutig. Nach Aufarbeitung zeigte das Dünnschichtchromatogramm zwei Produkte *41a* und *41b* mit sehr ähnlichem Laufverhalten. Es war aber jetzt schon deutlich zu erkennen, daß *41b* mengenmäßig bei weitem überwog.

41a/b



Eine ^1H -NMR-Vermessung des Gemisches zeigt im olefinischen Bereich ein größeres, breites Signal bei 5,47 ppm und ein kleineres, schärferes bei 5,68 ppm.

Die Vermutung lag nahe, daß es sich um Doppelbindungs-isomere handelte. Voraussetzung für einen zweifelsfreien Beweis war die Trennung der beiden Produkte, was mir mit dem Chromatotron gelang. Auf diese Weise konnten ca. 8% 41a und 80% 41b aus dem eingesetzten Rohprodukt gewonnen

werden. Meine ursprüngliche Vermutung zum Isomerenverhältnis bestätigte sich also. Die Strukturaufklärung der beiden Isomeren sollte spektroskopisch erfolgen.

Die Massenspektren zeigen bei beiden Verbindungen einen Molekülpeak von 215 und auch in etwa dasselbe Fraktionierungsmuster. Perhydro- und Dihydroprodukte konnten folglich ausgeschlossen werden.

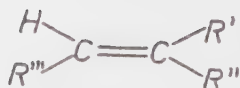
Die Unterschiede im IR-Spektrum sind nicht allzu signifikant, lediglich bei 825 cm^{-1} zeigt 41b zusätzlich eine C-H "out of plane"-Deformationsschwingung, was auf eine Struktur wie I schließen ließ.

1000 700 cm^{-1}

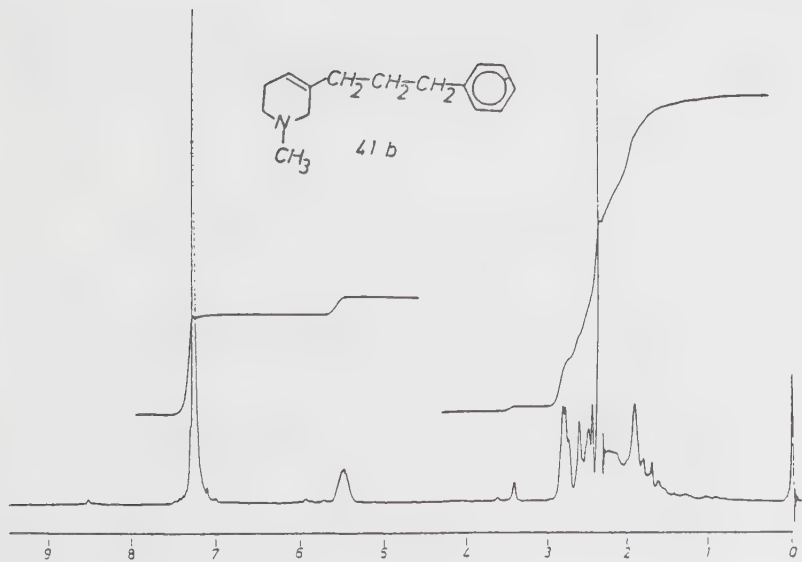
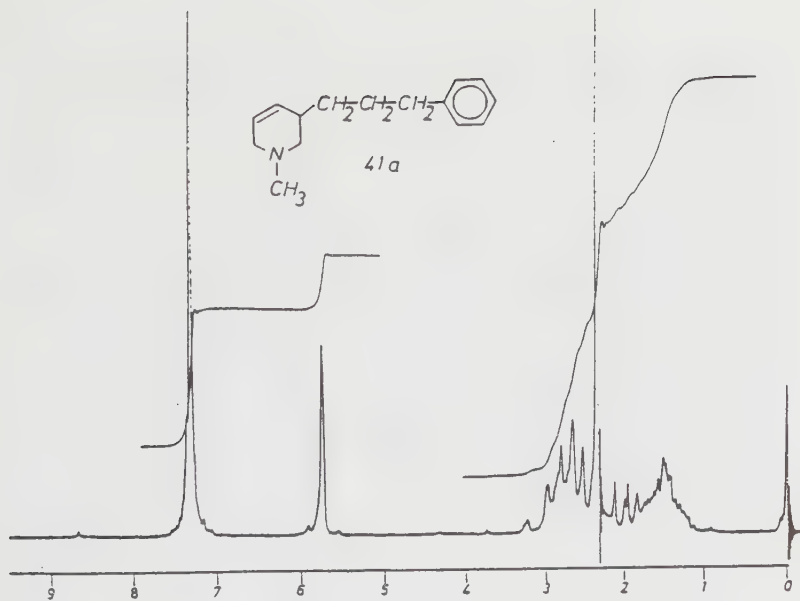


— 41a

--- 41b

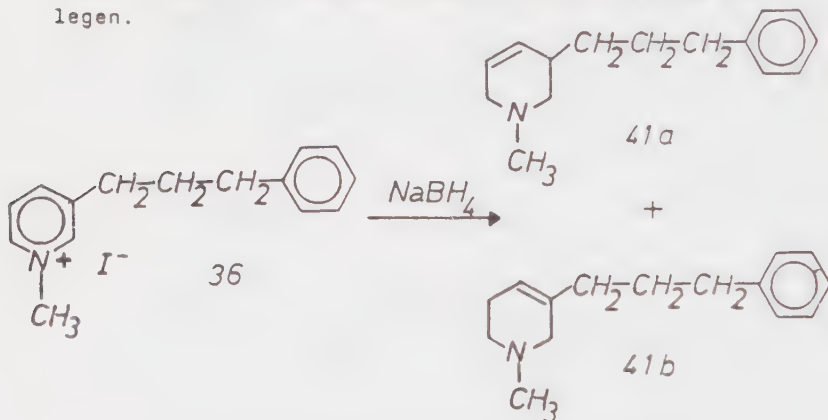


I



Eindeutige Strukturzuordnung erfolgte anhand der ^1H -NMR-Spektroskopie:

Der signifikanteste Unterschied zwischen *41a* und *41b* betrifft den olefinischen Bereich. Während *41b* ein breites Signal für ein olefinisches Proton bei einer Verschiebung von 5,47 ppm zeigt, taucht bei *41a* ein leicht verbreitertes Singulett bei 5,68 ppm auf mit der Integration für zwei Protonen. Nachdem, wie schon früher erläutert (siehe S. 25), die Enaminlage der Doppelbindung nicht möglich ist und Dihydroverbindungen sowohl durch das Massenspektrum als auch aufgrund der Integration ausgeschlossen werden können, läßt sich die Doppelbindung in *41a* auf die Δ^4 - und in *41b* auf die Δ^3 -Stellung festlegen.



Um restliche Zweifel auszuräumen, wurden ^{13}C -NMR-Spektren angefertigt. Für *41a* hätte man im olefinisch-aromatischen Bereich neben den aromatischen Kohlenstoffen zwei weitere Signale erwartet, die im off-resonance in Dubletts aufspalten. *41b* sollte in demselben Bereich genausoviele Signale aufweisen, von den olefinischen dürfte aber nur eines im off-resonance als Dublett erscheinen.

Nachfolgende Tabelle 1 stellt die gemessenen Werte beider Verbindungen gegenüber.

Tabelle: 1

	41a			41b		
Sig.-Nr.	δ (ppm)	off-r.	Zuor.	δ (ppm)	off-r.	Zuor.
1	142,2	s	Aro.	142,0	s	Aro.
2	129,4	d	Ole.	135,5	s	Ole.
3	128,1	2d	Aro.	128,1	2d	Aro.
4	128,0	2d	Aro.	127,9	2d	Aro.
5	125,4	d	Aro.	125,3	d	Aro.
6	124,4	d	Ole.	118,5	d	Ole.

Meine Vermutungen wurden durch die Spektren eindeutig bestätigt. In 41a muß die Doppelbindung in Δ^4 - in 41b in Δ^3 -Stellung liegen.

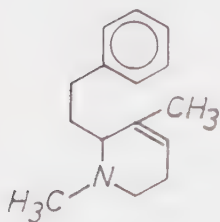
Beobachtungen von Schenker⁴²⁾, daß bei Borhydridreduktionen von 1,3 disubstituierten Pyridiniumverbindungen in Abhängigkeit von den Substituenten sowohl 1,2,5,6- als auch 1,2,3,6-Tetrahydropyridinderivate entstehen, konnten somit bestätigt werden.

2.1.6 Cyclisierung der 4-(3-phenylpropyl)-tetrahydro- pyridin-Derivate 40a-e

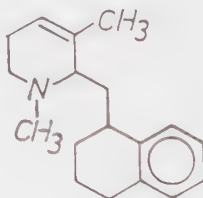
Bei der angestrebten Cyclisierung der Tetrahydropyridine handelt es sich prinzipiell um eine intramolekulare Friedel-Crafts Alkylierung.

Als Katalysatoren werden dabei Schwefelsäure-essigsäure, Polyphosphorsäure und auch Aluminiumchlorid-Salzsäure verwendet. Bei den Cyclisierungen stickstoffhaltiger Vorstufen wird meist mit Bromwasserstoffsäure oder Phosphorsäure gearbeitet⁴³⁾.

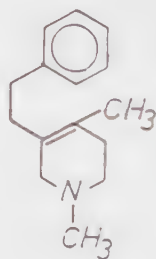
Auch in unserem Arbeitskreis sind des öfteren erfolgreiche Cyclisierungen durchgeführt worden, wobei Lodde⁴⁰⁾ und Dammertz²⁸⁾ ausschließlich mit Bortrifluorid/Phosphorsäure^{44,45)} befriedigende Ergebnisse erzielten. Die Vorstufen 42, 43 und 44 hingegen konnten von Schwaetzer³⁹⁾, Bauer³⁸⁾ und Reimann^{14,46)} mit Bromwasserstoffsäure cyclisiert werden.



42



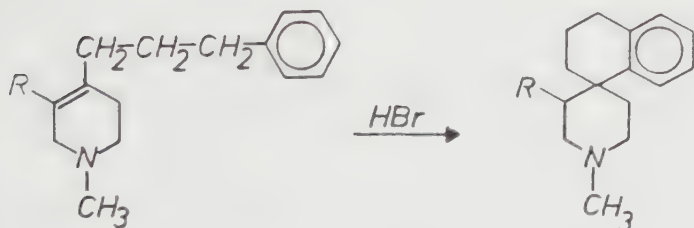
43



44

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte der intramolekulare Ringschluß auch bei meinen Borhydridprodukten mit Bromwasserstoffsäure möglich sein.

2.1.6.1 Cyclisierung der sauerstofffreien 4-(3-phenylpropyl)-tetrahydropyridin-Derivate 40a, 40e



40a: $R = H$

40e: $R = CH_3$

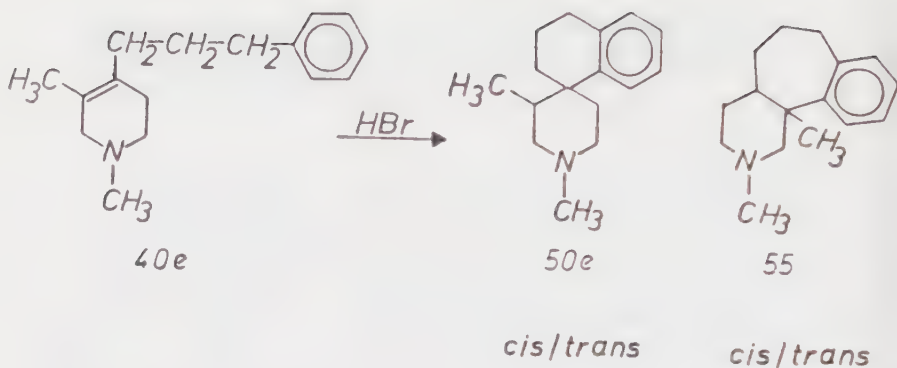
50a: $R = H$

50e: $R = CH_3$

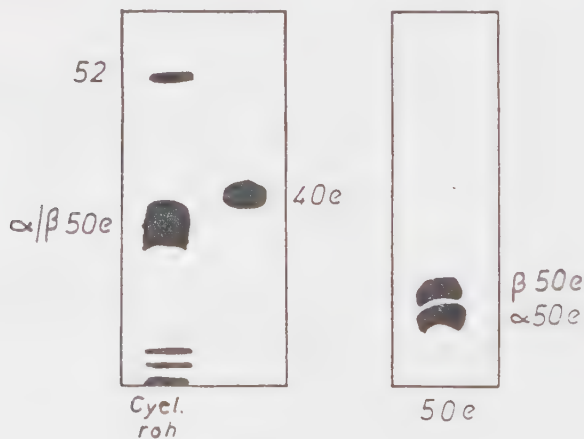
Die Olefine 40a und 40e wurden mit Bromwasserstoffsäure ringgeschlossen. Nach alkalischer Aufarbeitung konnten die spirocyclischen Verbindungen 50a und 50e isoliert werden.

2.1.6.1.1 Cyclisierung von 1,3-Dimethyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 40e und Klärung der Stereochemie

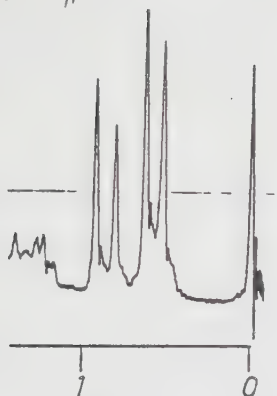
Die Cyclisierung von 40e diente als Modellreaktion. Neben der prinzipiellen Untersuchung, ob ein Ringschluß überhaupt möglich ist, war die entstehende Ringgröße von besonderem Interesse. Die Sechsring-Spiroverknüpfung 50e oder auch das Siebenringprodukt 55 erschienen denkbar. Unabhängig davon sollte in beiden Fällen cis/trans-Isomerie möglich sein. Im ungünstigsten Falle wäre also mit vier verschiedenen Cyclisierungsprodukten zu rechnen.



Nach Aufarbeitung zeigten sich im Dünnschichtchromatogramm zwei Haupt- (α/β 50e) und ein Nebenprodukt (52). Es bedurfte allerdings einer geschickten Laufmittelwahl, ansonsten wurden beide Hauptprodukte nicht getrennt.



Das Rohprodukt kann zur Reinigung sowohl einer Hochvakuum- als auch einer Wasserdampfdestillation unterzogen werden. Bei ersterer erhält man ein relativ sauberes Gemisch α/β 50e während bei letzterer alle drei Reaktionsprodukte übergehen. Das Substanzgemisch aus α/β 50e wurde daraufhin spektroskopisch vermessen. Die zwei Dubletts bei 0,58 und 0,88 ppm sind zweifelsfrei der Methylgruppe in 3'-Stellung des Piperidins zuzuordnen.

$50e \propto \beta$ 

Aufgrund dieses Aufspaltungsmusters konnte die Bildung des Siebenringes **55** schon jetzt so gut wie ausgeschlossen werden. Das Signal der CH_3 -Gruppe müßte in diesem Fall eindeutig als Singulett erscheinen.

Vielmehr lag die Vermutung nahe, daß zwei isomere Strukturen **50e** entstanden sind, die sich nur in der Anordnung der Methylgruppe unterschieden. Zur Belegung dieser Annahme war primär eine Auftrennung des Produktgemisches nötig. Durch

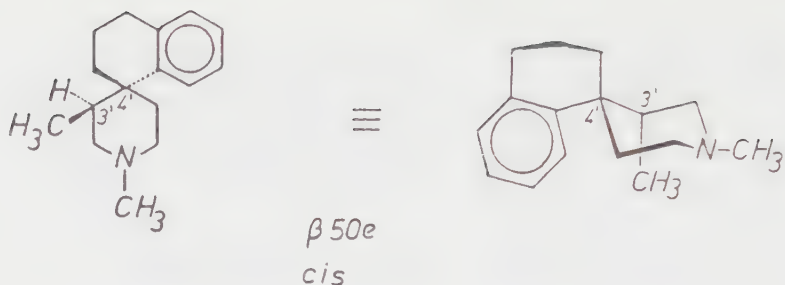
fraktionierte Kristallisation der Pikrate konnte $\propto 50e$ rein dargestellt werden. Das andere Isomer war auf diese Weise nicht zugänglich.

Als effektiver, allerdings auch bedeutend arbeitsaufwendiger, stellte sich eine Chromatotronentrennung heraus. So konnten beide Isomere rein dargestellt werden. Genaue Angaben darüber finden sich im experimentellen Teil (s.S.141).

Vor der Spektrenauswertung war es nötig, sich grundsätzlich über die sterischen Möglichkeiten der Cyclisierungsprodukte klar zu werden. Wie leicht ersichtlich, gibt es je eine cis und trans Konfiguration. Cis und trans beziehen sich auf die Lage der Methylgruppe am C-3' zum Aromaten am C-4'.



$\propto 50e$
trans



Ein Vergleich der IR- und Massenspektren war für die cis/trans-Zuordnung wenig aussagekräftig. Auch die beiden ^1H -NMR-Spektren unterschieden sich, abgesehen von der Lage der Methylgruppe, nur uncharakteristisch. Am Modell ließ sich erkennen, daß bei equatorialer Anordnung der CH_3 -Gruppe und des Aromaten in $\alpha 50e$ erstere durch die Elektronenwolke des Aromaten etwas stärker abgeschirmt ist als bei axialer in $\beta 50e$.

Die ^{13}C -NMR-Spektren untermauerten nochmals die Cyclisierung zu $50e$ und schlossen die Struktur **55** endgültig aus. Die Singulets für die quartären Kohlenstoffatome der beiden Spiroverbindungen $\alpha 50e$ und $\beta 50e$ kommen bei 38,47 und 37,10 ppm. Eine Festlegung, welches jetzt das cis- bzw. trans-Isomere ist, konnte auch hier nicht getroffen werden.

Erst eine Röntgenstrukturanalyse des Hydrobromids von $\alpha 50e$ löste diese Frage. Sowohl der Aromat am C-4' als auch die Methylgruppe am C-3' sind equatorial angeordnet, d.h. sie stehen trans zueinander.

$\beta 50e$ muß folglich das cis-Produkt sein mit equatorialem Aromaten und axialer Methylgruppe.

Merkwürdigerweise wurden bei der Röntgenstrukturanalyse zwei verschiedene Konformere gefunden. Diese beiden zusammen kristallisierten Moleküle unterscheiden sich aus bisher nicht bekannten Gründen etwas in der Planarität des Tetralinsystems: Bei dem abgebildeten Molekül weicht

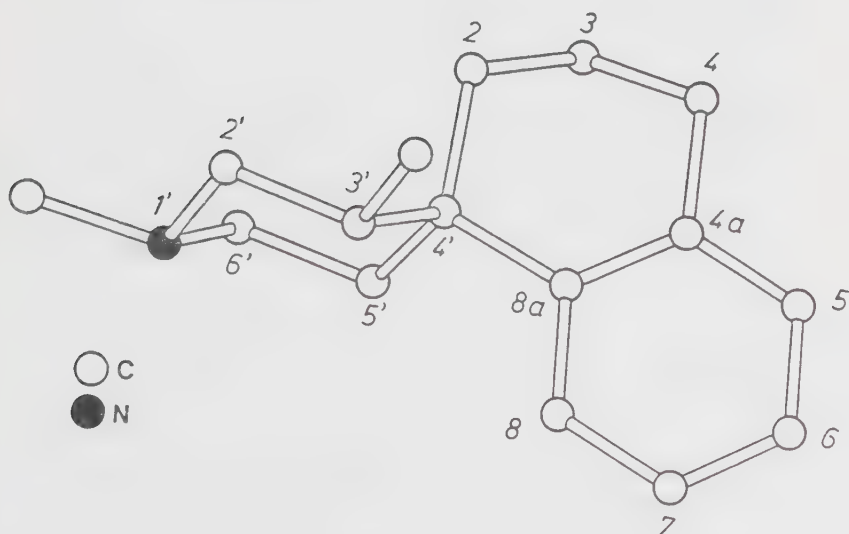
Vergleich der Atomabstände der zusammen kristallisierten Moleküle der Verbindung $\approx 50^\circ$ in Å.

C-2/C-3	1,536	1,439
C-3/C-4	1,535	1,380

Vergleich der Atomwinkel der zusammen kristallisierten Moleküle der Verbindung $\approx 50^\circ$ in Grad.

C-4',C-2,C-3	111,6	116,3
C-2, C-3,C-4	108,5	127,7

Die vollständigen Tabellen finden sich im experimentellen Teil auf den Seiten 145 und 146.



das C-3-Atom um $0,7\text{\AA}$ von der Ringebene ab, beim anderen ist der Tetralinring jedoch eben; damit in Einklang stehen außerdem verkürzte Bindungslängen der Atome C-2/C-3/C-4.

Für diese Anomalität konnte bisher keine Erklärung gefunden werden. Es dürfte sich aber lediglich um eine Besonderheit des Salzes handeln.

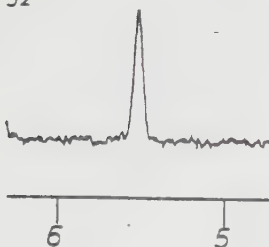
Wie erwähnt brachte die Cyclisierung nicht nur zwei Hauptsondern auch das Nebenprodukt **52** hervor (s.S.32). Sollte es sich dabei etwa um das Siebenring-Produkt **55** handeln? Merkwürdig erschien der hohe RF-Wert gegenüber den bereits isolierten Ringschlußprodukten.

Der Molekülpeak, der zu knapp 7% isolierten Verbindung, entspricht mit $m/e = 229$ dem des Ausgangsstoffes bzw. dem der anderen Cyclisierungsprodukte.

Das IR-Spektrum brachte mich einen großen Schritt weiter in der Strukturaufklärung. Neben den Bohlmann-Schwingungen bei $2650-2800\text{ cm}^{-1}$ taucht eine recht charakteristische C=C Valenzschwingung bei 1665 cm^{-1} auf. Erstere bewiesen die Unversehrtheit des Piperidinringes, letztere deutete auf die Isomerisierung der Doppelbindung in eine Enaminlage⁴⁷⁾ hin.

Sollte es so sein, mußte im ^1H -NMR-Spektrum ein olefinisches Signal erscheinen. Bei 5,58 ppm ist es als verbreitertes Singulett sichtbar. Gegen eine Cyclisierung sprach weiter, neben dem Aufspaltungsmuster des Aromaten, auch das Verhältnis von fünf aromatischen zu 17 aliphatischen Protonen. Die Verschiebung von 2,48 ppm für die N-Methylgruppe kann durch den Einfluß der in die Δ^2 -Lage isomerisierten Doppelbindung erklärt werden. Zum Vergleich dazu kommen die Signale der N-Methylgruppen der Cyclisierungsprodukte **50e** und die des Ausgangsstoffes **40e** etwa bei 2,30 ppm.

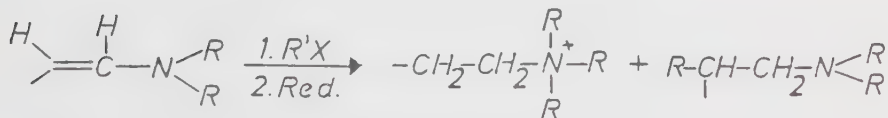
52



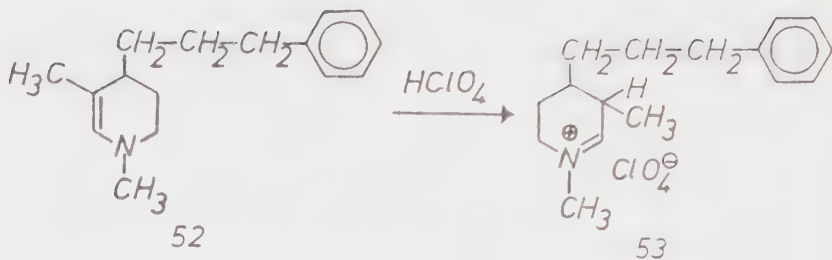
Die CH_3 -Gruppe in 3-Stellung des Piperidins taucht bei 1,58 ppm als verbreitertes Singulett auf.

Alle bisherigen Befunde sprechen unzweifelhaft für 52.

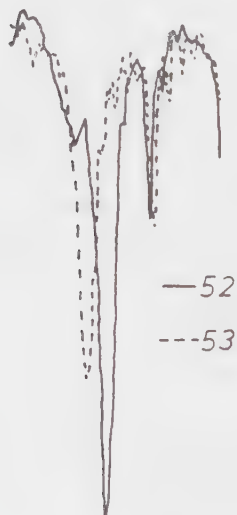
Zum Strukturbeweis von Enaminen können aber nicht nur IR-, ^1H -NMR- und Massenspektren herangezogen werden, sondern auch chemische Methoden wie die Bildung von Enaminiumsalzen oder Alkylierung mit anschließender Reduktion stellen zusätzliche Verfahren der Strukturabsicherung dar^{48,49}). Letztere erschien mir aufgrund der geringen verfügbaren Substanzmengen und der zu erwartenden Uneinheitlichkeit der Produkte nicht ratsam. In der Literatur wird nämlich über 1- und 3-Alkylierung berichtet⁵⁰). Speziell bei β,β -Disubstitution der Enamine überwiegt die N-Quarternierung (Lit.49 S. 14ff).



Praktikabel sollte die Salzbildung mit Perchlorsäure sein. Das Säureproton greift in 3-Stellung an. Das Imminiumsalz 53 kann im IR-Spektrum durch die neue $\text{C}=\text{N}^+$ Valenzschwingung bewiesen werden; siehe Formelschema und Spektrenausschnitt S. 38.



1800 1500 cm^{-1}



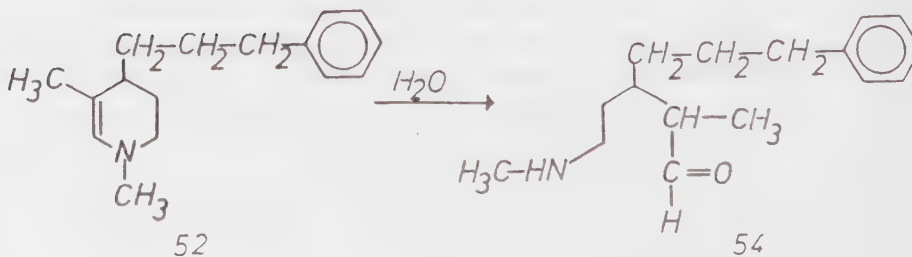
—52

---53

In der Tat ist die C=C Valenzschwingung des Enamins 52 bei 1665 cm^{-1} verschwunden und durch eine Iminiumbande bei 1700 cm^{-1} ersetzt.

Dem isolierten Nebenprodukt läßt sich also zweifelsfrei die Struktur 52 zuordnen.

Seltsam erscheint nur die hohe Stabilität des Enamins unter den forcierten, stark sauren Cyclisierungsbedingungen. Man würde eigentlich eine Hydrolyse zum entsprechenden Aldehyd 54 erwarten.

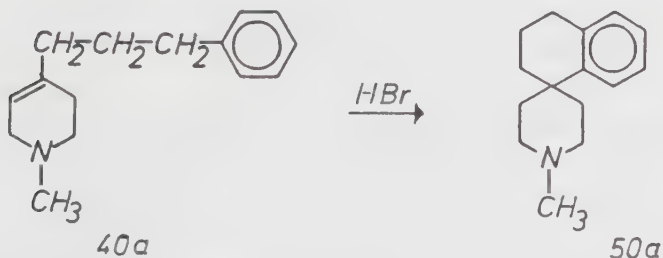


Vielleicht ist dies auch der Fall und das gewonnene Enamin bildet sich erst bei der Aufarbeitung? Andererseits ist die relativ hohe Stabilität cyclischer Enamine bekannt⁴⁸⁾. Eine Klärung dieser Frage wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht versucht.

Fest steht aber folgendes: Die Doppelbindung muß bei der Cyclisierung teilweise von der 3,4- in die 2,3-Stellung des Tetrahydropyridinringes isomerisieren, und nach Aufarbeitung läßt sich das Enamin **52** gewinnen.

2.1.6.1.2 Cyclisierung von 1-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **40a**

Im Gegensatz zu **40e** verlief die Cyclisierung von **40a** erfreulich eindeutig. Es entstand nur das gewünschte Ringschlußprodukt **50a**. Ein Enamin analog **52** konnte hier nicht nachgewiesen werden.



Die erfolgreiche Umsetzung läßt sich leicht mittels spektroskopischer Methoden beweisen:

- Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak bei $m/e = 215$.
- Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das olefinische Signal von **40a** verschwunden. Aus dem aromatischen Singulett wurde ein Multiplett, was auf Disubstitution des Benzolringes hinweist. Das Integrationsverhältnis zwischen aromatischen und aliphatischen Protonen von vier zu 17 entspricht den Erwartungen.

— Das ^{13}C -NMR-Spektrum belegt den geglückten Ringschluß. Zwei im off-resonance nicht aufspaltende, aromatische Signale bestätigen die Zweifachsubstitution des Aromaten, während das Singulett bei 34,01 ppm die Spiroverknüpfung eindeutig belegt.

Die Cyclisierungsstruktur *50a* kann somit als erwiesen gelten.

Eine Röntgenstrukturanalyse wie bei α *50e* (s.S. 34) wurde von *50a* nicht angefertigt. Der Analogieschluß sollte aber erlaubt sein, daß auch hier diejenige Konformation mit equatorialer Aromatenanordnung vorliegt.

Dasselbe kann für die später folgenden Cyclisierungsprodukte *50b-d*, *50f-h* und *60b-d* angenommen werden.

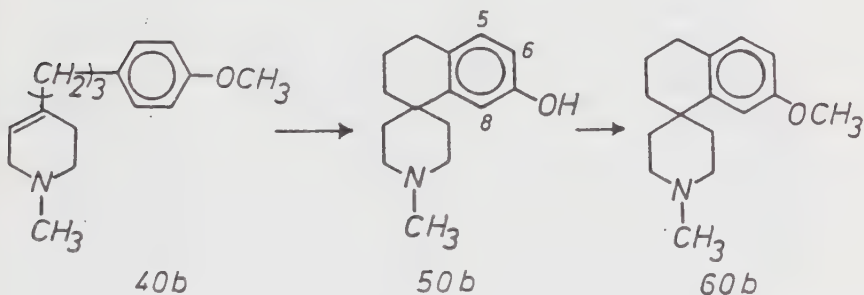
In den einzelnen Abschnitten wird deshalb nicht mehr gesondert darauf verwiesen.

2.1.6.2 Cyclisierung der sauerstoffhaltigen 4-(3-phenylpropyl)-tetrahydropyridin-Derivate *40b-d*

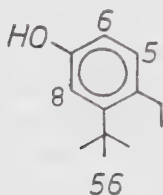
Die Cyclisierung der methoxylierten Vorstufen *40b-d* wurde unter denselben Bedingungen durchgeführt wie bei den sauerstofffreien Verbindungen. Dabei entstehen durch Etherspaltung die Ringschlußprodukte mit freier phenolischer Hydroxylgruppe, die demzufolge eine beträchtliche Polarität besitzen und somit zur Verwendung sehr polarer Fließmittel bei der Dünnschichtchromatographie zwingen. Isoliert wurden die freien Basen, wobei allerdings mit Ammoniak alkalisiert werden mußte, um Phenolatbildung auszuschließen. Die gewonnenen Produkte bilden nach dem vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels jeweils voluminöse Xerosole. Kristallisation der freien Phenolbasen aus Ethanol bzw. Ethanol/Pentan bringt in den meisten Fällen analysenreine Produkte. Im ^1H -NMR-Spektrum waren die schon vorher beschriebenen Veränderungen, die für eine Cyclisierung sprechen, jeweils deutlich zu erkennen.

Zur Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe benutzte ich Diazomethan, da in diesem Falle keine Alkylierung der tertiären Aminogruppe zu erwarten war. Die Darstellung erfolgte durch alkalische Spaltung von N-Methyl-N-nitroso-4-toluolsulfonsäureamid^{51,52}).

2.1.6.2.1 Cyclisierung und Veretherung des p-Methoxy-Derivats 40b



Anhand von Tabellen⁵³⁾ lassen sich unter Zugrundelegung der Modellsubstanz 56 folgende Verschiebungen berechnen.

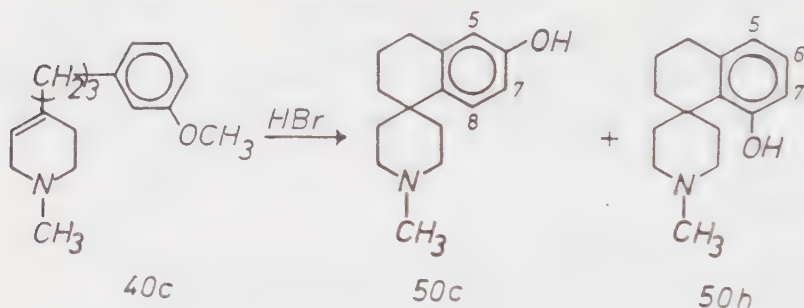


	<u>ber 56</u>	<u>gef 50b</u>
H-5	6,91	6,92
H-6	6,46	6,58
H-8	6,51	6,63

H-5 und H-6 bilden sowohl bei 50b als auch beim verethereten Produkt 60b ein AB-System. Das zusätzliche Signal für die Methoxygruppe bei 3,80 ppm und ein Verschwinden der austauschbaren Hydroxylgruppe bestätigen mit anderen spektroskopischen Daten die Struktur 60b. Die Spiroverknüpfung wird durch das Singulett bei 34,86 im ¹³C-NMR-Spektrum abgesichert.

2.1.6.2.2 Cyclisierung und Veretherung des *m*-Methoxy-Derivates 40c

Bei Cyclisierung des Olefins 40c ist die Bildung isomerer Ringschlußprodukte zu erwarten, die die Hydroxylgruppe einmal am C-6 und einmal am C-8 tragen sollten. Entsprechende Isomere hatten auch Dammertz²⁸⁾ und Lodge⁴⁰⁾ erhalten, während Reimann⁴⁶⁾ nur ein Produkt isoliert hatte. Tatsächlich waren auf dem Dünnschichtchromatogramm zwei Hauptprodukte zu erkennen.



Ein großer Teil von 50c fiel nach Abkühlung des Reaktionsansatzes relativ sauber als Hydrobromid aus. In Lösung verblieb ein Gemisch aus 50c und 50h, das nach Aufarbeitung säulenchromatographisch getrennt wurde.

Die Zuordnung der beiden Ringschlußprodukte erfolgte anhand der IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren.

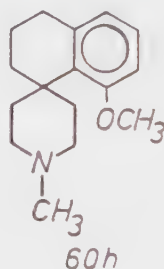
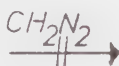
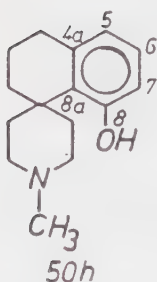
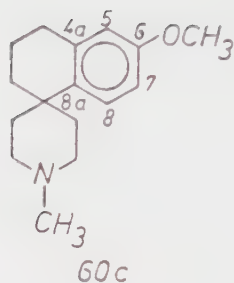
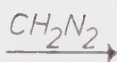
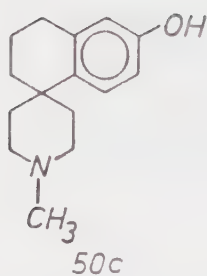
Ein Vergleich zwischen *50c* und *50h* im IR-Spektrum zeigt im Fingerprint einige charakteristische Unterschiede. Deutliche Banden im Bereich von $730-780\text{ cm}^{-1}$ deuteten bei *50h* auf ein 1,2,3 trisubstituiertes Benzolderivat hin, während im Gegensatz dazu starke Absorptionen von *50c* im Bereich $800-870\text{ cm}^{-1}$ einen 1,3,4 trisubstituierten Aromaten wahrscheinlich erscheinen ließen.

^1H -NMR-Spektren:

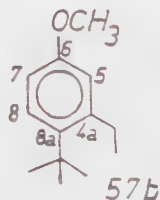
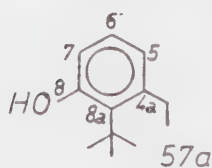
In Fraktion *50c* kann H-7 mit H-8 in ein AB-System aufspalten. Die Signale für H-7 sind aufgrund der m-Kopplung mit H-5 in der Spitze nochmals leicht aufgespalten; die Resonanz von H-5 überlagert einen Teil des Dubletts für H-7.

Das Aufspaltungsmuster von *50h* ist bedeutend komplizierter. Vereinfacht gesehen ergibt H-6 wegen der etwa gleich großen o-Kopplung mit H-5 und H-7 (7Hz) ein Triplet, während diese beiden Protonen bei gleicher Verschiebung ein in der Linienbreite durch m-Kopplung verbreitertes Dublett bilden.

Einen weiteren Beitrag zur Strukturaufklärung der isomeren Cyclisierungsprodukte lieferten die ^{13}C -NMR-Spektren. Hier wurden allerdings nicht die beiden Veretherungsprodukte *60c* und *60h* verglichen, sondern das Aminophenol *50h* mit *60c*. Das Phenol *50h* konnte nach der angegebenen Diazomethan-Methode (siehe S. 41) nicht zu *60h* verethert werden. In diesem Fall stimmen meine Erfahrungen mit Literaturangaben überein, wonach Phenole mit orthoständiger tertiärer Butylgruppe nur schwer alkylierbar sind ^(24,54), und decken sich außerdem mit Beobachtungen, die Grewe bei entsprechenden Hydroxymorphinanen gemacht hat ⁽⁵⁵⁾.



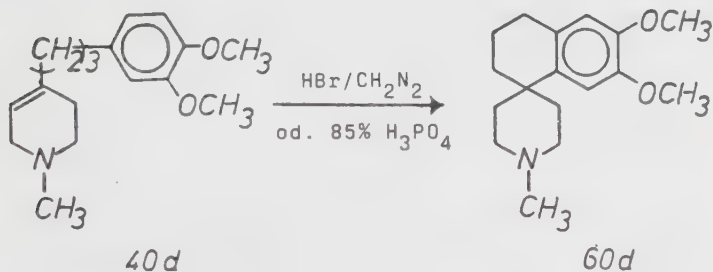
Die an den beiden Modellsubstanzen 57a und 57b anhand von Tabellen 56) berechneten ^{13}C -NMR-Werte werden den gemessenen gegenübergestellt



C-Atom	ber. 57a	50h	ber. 57b	60c
4a	142,4	139,9 s	141,7	137,0 s
5	119,9	120,2 d	112,5	113,1 d
6	126,9	126,1 d	156,6	156,8 s
7	112,7	114,6 d	110,3	111,9 d
8	151,9	157,2 s	125,9	127,5 d
8a	137,4	130,2 s	141,9	138,1 s

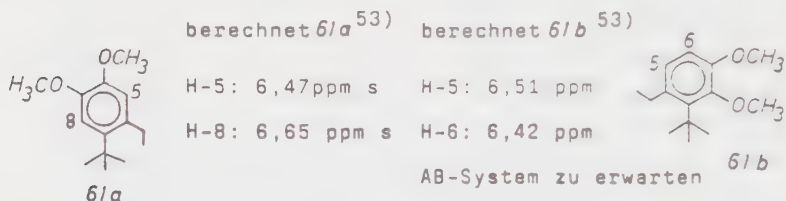
2.1.6.2.3 Cyclisierung des 3,4-Dimethoxy-Derivates 40d

Die Vorstufe 40d wurde zunächst nach dem üblichen Verfahren mit Bromwasserstoffsäure cyclisiert. Angesichts der Erfahrungen von Bauer ³⁸⁾ und Friesinger ²⁴⁾ vermied ich eine alkalische Aufarbeitung. Bei der Cyclisierung entsteht nämlich eine Brenzcatechinstruktur, die, zumal im basischen Milieu, sehr oxidationsempfindlich ist. Nach Abdestillieren der überschüssigen Bromwasserstoffsäure verblieb ein voluminöser, xerosolartiger Rückstand, der als Rohprodukt sofort mit Diazomethan ^{51,52)} verethert wurde. Das Dimethoxyderivat 60d fiel chromatographisch sauber an.

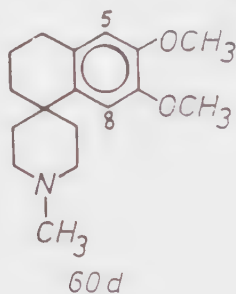
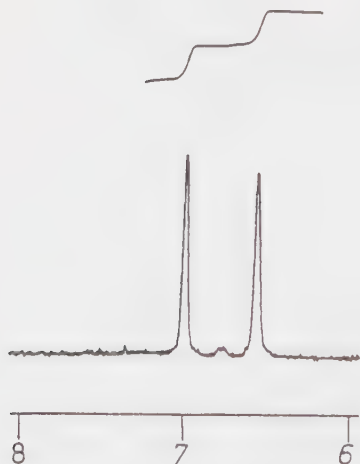


Als weiterer praktikabler Weg zur Endverbindung 60d erwies sich ein Ringschluß in 85%-iger Phosphorsäure. Die Umsetzung wurde laufend dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach Verschwinden des Ausgangsstoffes sofort abgebrochen. 40% nicht ethergespaltenes Cyclisierungsprodukt 60d ließ sich isolieren. Das unrein anfallende Produkt und die komplizierte Reaktionsüberwachung sind für die Unterlegenheit dieses Verfahrens gegenüber der Bromwasserstoff/Diazomethan-Methode verantwortlich.

Theoretisch ist auch hier wie beim m-Methoxyderivat 40c die Bildung von Stellungsisomeren möglich. Isoliert werden konnte aber immer nur die Substanz mit 6- und 7-Stellung der Methoxygruppe. Eine Unterscheidung beider denkbaren Isomeren sollte leicht möglich sein:



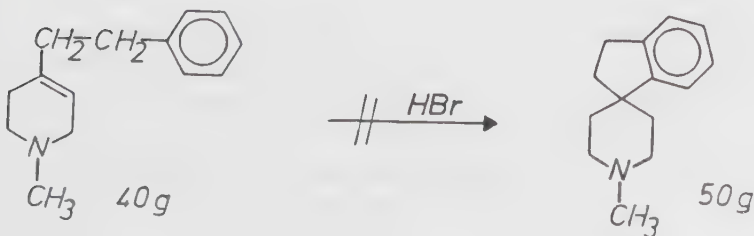
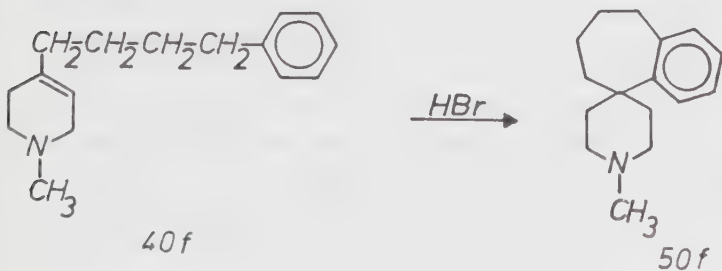
Im folgenden Spektrenausschnitt sind die Signale der beiden aromatischen Protonen deutlich als Singulets zu erkennen. Bei einer 7,8-Dimethoxyverbindung müßten die beiden Protonen H-5 und H-6 ein AB-System bilden.



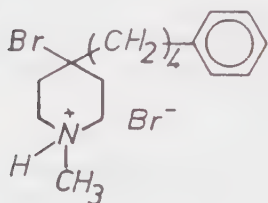
2.1.7 Cyclisierung von 1-Methyl-4-(4-phenylbutyl)- und 1-Methyl-4-(2-phenylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin zu den entsprechenden Spiroverbindungen 50f,g

Alle bisherigen Cyclisierungen führten ausschließlich zu Sechsringverbindungen. Offen bleibt die Frage, ob auch kleinere und größere Ringe durch intramolekulare Aromatenalkylierung erhalten werden können. Was geschieht mit 1-Methyl-4-(4-phenylbutyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **40f** bzw. mit 1-Methyl-4-(2-phenylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **40g**, wenn man sie analog umzusetzen versuchte? Entstehen überhaupt definierte Produkte?

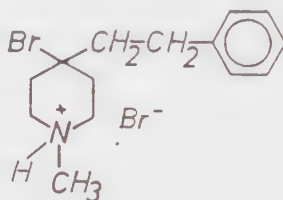
40f und **40g** wurden daraufhin mit Bromwasserstoffsäure erhitzt. Die Ergebnisse waren nicht zufriedenstellend: Während **40f** zumindest in geringen Ausbeuten (10%) zu **50f** cyclisierte, konnte aus dem anderen Ansatz keine definierte Verbindung isoliert werden. Dragendorff positive Zonen am Start des Chromatogramms deuteten auf Zersetzung hin.



Ein weiterer Versuch mit Bromwasserstoffsäure wurde bei niedrigerer Temperatur (75°C) und verlängerter Reaktionszeit (36 Std) durchgeführt. In beiden Fällen erfolgte keine Cyclisierung. Dafür ließ sich jeweils ein anderes Produkt in geringer Ausbeute (22-29%) nach Aufarbeitung isolieren. Schon aufgrund der Alkalilabilität dieser Stoffe vermutete ich, es könnten die HBr-Additionsprodukte **59f** und **59g** sein.



59f



59g

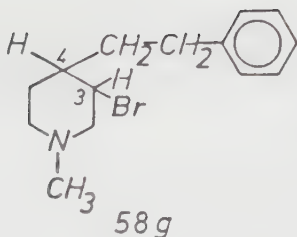
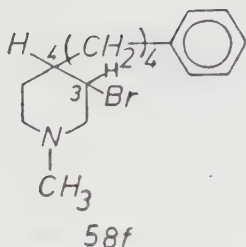
Aber nicht nur im Basischen sondern auch im Neutralen erwiesen sie sich als sehr instabil, so daß mit Ausnahme der Massenspektren alle übrigen Spektren von den stabilen und kristallinen Hydrobromiden angefertigt wurden.

Die Massenspektren zeigen die entsprechenden Molekülpeaks bei $m/e = 281/283$ und $m/e = 309/311$, sowie die für Alkylbromide erwartete Fragmentierung.

Die CHN-Analyse entspricht der vermuteten HBr-Addition.

Jeweils ein Singulett für fünf aromatische Protonen im ^1H -NMR-Spektrum schließt eine Cyclisierung aus. Bei den 15 bzw. 19 Aliphatenprotonen fällt in beiden Spektren das Dublett der $^+\text{N-CH}_3$ -Gruppe auf. Die Kopplung von 5Hz deckt sich mit meinen Erwartungen⁵⁷⁾.

Die denkbaren aber unwahrscheinlichen Anti-Markownikow-Produkte **58f** und **58g** lassen sich ausschließen.



In diesem Fall sollte das Signal von H-3 im ^1H -NMR-Spektrum bei 3,9 bis 4,6 ppm auftauchen⁵⁸⁾. Ein Fehlen jeglicher Signale in diesem Bereich spricht für die Markownikow-Orientierung.

Ein ^{13}C -NMR-Spektrum sollte 59g endgültig absichern. Sowohl Anzahl der Signale als auch deren Aufspaltungsmuster im off-resonance – das Singulett bei 67,73 ppm belegt nochmals die Markownikow-Addition – entsprach den Erwartungen.

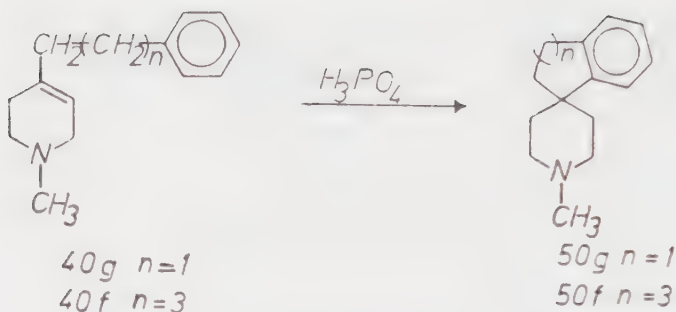
Die Strukturen 59f und 59g waren somit gesichert.

Die beiden Nebenprodukte mochten zwar sehr interessant sein, brachten mich aber meinen gewünschten Spiroverbindungen 50f und 50g nicht näher.

Als nächstes sollte 85%-ige Phosphorsäure ausprobiert werden. Hier stellte sich der gewünschte Erfolg ein. Nach 80- bzw. 21-stündigem Erhitzen von 40f und 40g konnte im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsstoff mehr nachgewiesen werden. Anschließende Aufarbeitung und Destillation brachte 58% reines 50f und 31% reines 50g.

Weitere Cyclisierungsversuche mit Bortrifluorid/Phosphorsäure lieferten uneinheitliche Substanzgemische, die nicht weiter untersucht wurden.

Die Cyclisierung von 40g mit Polyphosphorsäure führte ebenfalls zu 50g, brachte mit einer Ausbeute von 27% aber keine Verbesserung des Verfahrens.



Die Strukturzuordnung erfolgte wie immer spektroskopisch. Neben den uncharakteristischen IR- und Massenspektren – die Molekülpeaks stimmen mit den Erwartungen überein – wurden auch hier in erster Linie ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren herangezogen.

Ein Fehlen olefinischer Wasserstoffatome und das Integrationsverhältnis von vier zu 19 bzw. vier zu 15 zwischen aromatischen und aliphatischen Protonen deutete auf den erfolgten Ringschluß hin.

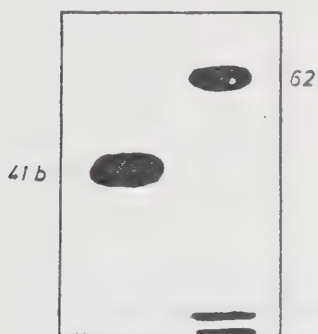
Jeweils drei im off-resonance der ^{13}C -NMR-Spektren nicht aufspaltende Signale, wovon je zwei im aromatischen Bereich und das dritte bei 39,16 bzw. 45,40 ppm kommen, beweisen die Disubstitution des Aromaten und die Spiroverknüpfung.

Eine denkbare Struktur 49, wie sie bei der Cyclisierung von 40g möglich gewesen wäre, war somit ausgeschlossen.



2.1.8 Cyclisierung von 1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 4/b und 1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 4/a zu 5/

4/b sollte sich analog 40 a-e zur entsprechenden Spiroverbindung 5/ cyclisieren lassen. Genauso wie dort versuchte ich es mit Bromwasserstoffsäure. Im Dünnschichtchromatogramm entstand ein neues Produkt, das aber nach längerem Erhitzen anscheinend wieder zerstört wurde.

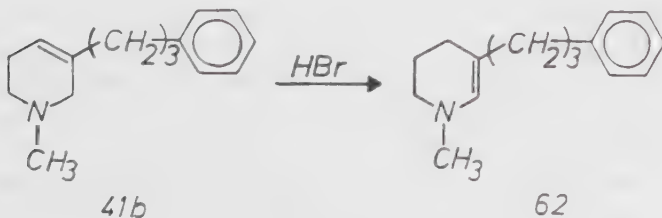


4/b vers. Cycl.
von 4/b
mit HBr

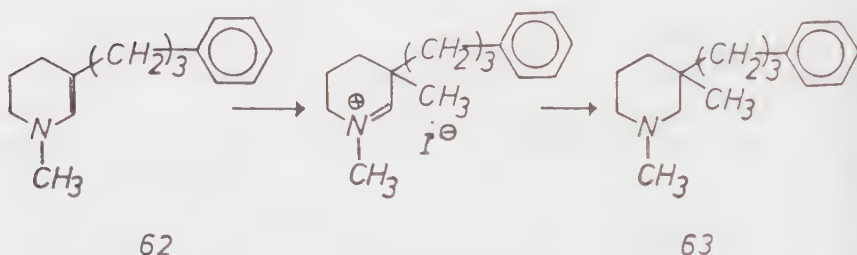
Aufgrund des hohen RF-Wertes schien eine geglückte Ringschlußreaktion zumindest unwahrscheinlich. Diese entstandene Verbindung 62 erwies sich als sehr instabil, so daß eine Reindarstellung nicht möglich war. Das IR-Spektrum des Rohprodukts zeigt bei 1660 cm^{-1} eine C=C Valenzschwingung, die auf eine Enaminstruktur hindeutet⁴⁷⁾.

Im Massenspektrum ist ein Peak bei $m/e = 229$ klar zu erkennen.

Sollte also wirklich bei Bromwasserstoffbehandlung von 4/b das anscheinend instabile Enamin 62 entstanden sein, so mußte ich versuchen, durch eine eindeutige chemische Umsetzung daraus ein stabiles und identifizierbares Produkt darzustellen.



Obwohl mir bekannt ist, daß Alkylierungen speziell von β -substituierten Enaminen meist recht uneinheitlich ablaufen⁵⁰⁾, wollte ich trotzdem versuchen, durch Umsetzung mit Methyljodid und anschließender Lithiumalanatreduktion ein 3,3-disubstituiertes Piperidinderivat herzustellen.

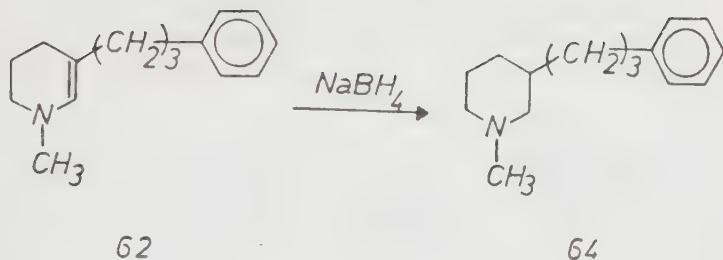


Die erhoffte Struktur 63 hätte zwangsläufig 62 als Ausgangsstoff vorausgesetzt.

Das "potentielle Enamin" wurde nach Alkalisierung des Reaktionsansatzes sofort mit Ether ausgeschüttelt und der Etherphase Methyljodid zugesetzt. Der Niederschlag, in Tetrahydrofuran gelöst, wurde mit Lithiumalanat versetzt. Nach Aufarbeitung fielen kaum basische Stoffe an, die noch dazu im Dünnschichtchromatogramm recht uneinheitlich waren.

Die β -Alkylierung erwies sich somit als nicht praktikabel und wurde deshalb aufgegeben.

Von ähnlicher Beweiskraft für die Doppelbindungsisomerisierung sollte die Reduktion des entstandenen Enamins 62 mit Natriumborhydrid zur Perhydroverbindung 64 sein. Während Δ^3 - oder Δ^4 -Tetrahydropyridinderivate nicht zum entsprechenden Piperidin reduziert werden können, so müßten Enaminstrukturen mit der Doppelbindung in Δ^2 - oder Δ^5 -Stellung reduzierbar sein.



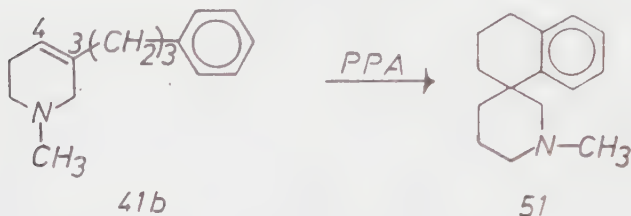
Das Isomerisierungsprodukt 62 wurde sofort ohne vorherige Reinigung mit Natriumborhydrid in Methanol umgesetzt. In der Tat zeigte sich im Dünnschichtchromatogramm ein neues basisches Produkt, das zu knapp 60% gewonnen wurde. Alle spektroskopischen Befunde sprachen für 64.

- Im Massenspektrum ist der Molekülpeak gegenüber dem Ausgangsstoff um zwei erhöht, was bei geglückter Reduktion der Doppelbindung zu erwarten war.
- Ein aromatisches Singulett im ^1H -NMR-Spektrum läßt die Cyclisierung genauso ausschließen wie das Integrationsverhältnis von fünf zu 18 zwischen aromatischen und aliphatischen Protonen.
Ein olefinisches Signal ist nicht zu sehen.

Es kann somit als gesichert gelten, daß die Cyclisierungsvorstufe 4/b bei Behandlung mit Bromwasserstoffsäure unter Doppelbindungsisomerisierung in die Enaminstruktur 62 übergeht. Diese läßt sich dann zum Piperidinderivat 64 reduzieren, was mit dem Ausgangsstoff 4/b nicht möglich wäre.

Bromwasserstoff war folglich zur Ringschlußreaktion ungeeignet.

Der anschließende Einsatz von Polyphosphorsäure brachte dann den gewünschten Erfolg. Die Spiroverbindung 51, die im Dünnschichtchromatogramm etwas höher läuft als der Ausgangsstoff, konnte zu 60% isoliert werden.



Zum Strukturbeweis wurden wie üblich ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie eingesetzt.

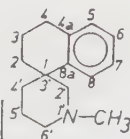
Das Fehlen olefinischer Signale sowie das Integrationsverhältnis zwischen aliphatischen und aromatischen Protonen ließen 51 im ^1H -NMR-Spektrum wahrscheinlich erscheinen. Das Signal des quartären C-Atoms wird im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 37,47 ppm gefunden, und auch die Disubstitution des Aromaten kann hier bewiesen werden.

Ohne Zweifel hat das Cyclisierungsprodukt die gewünschte Struktur 51.

Trotz fehlender Röntgenstrukturanalyse kann auch hier in Analogie zu α 50e die equatoriale Aromatenanordnung am C-3' als wahrscheinlich gelten.

Bei der Borhydridreduktion von 36 entstand aber nicht nur das Tetrahydropyridinderivat 41b sondern auch in geringer Ausbeute das Isomere 41a (siehe S.25). Dieses sollte ebenfalls mit Polyphosphorsäure cyclisiert werden. Wie ein Vergleich der IR-, ^1H -NMR- und der ^{13}C -NMR-Spektren sowie der Schmelzpunkte der Hydrochloride zeigte, konnte dem isolierten Umsetzungsprodukt gleichfalls die Spirostruktur 51 zugeordnet werden.

Die Gegenüberstellung einiger ^{13}C -NMR-Werte soll die Gleichheit der Ringschlußprodukte untermauern.

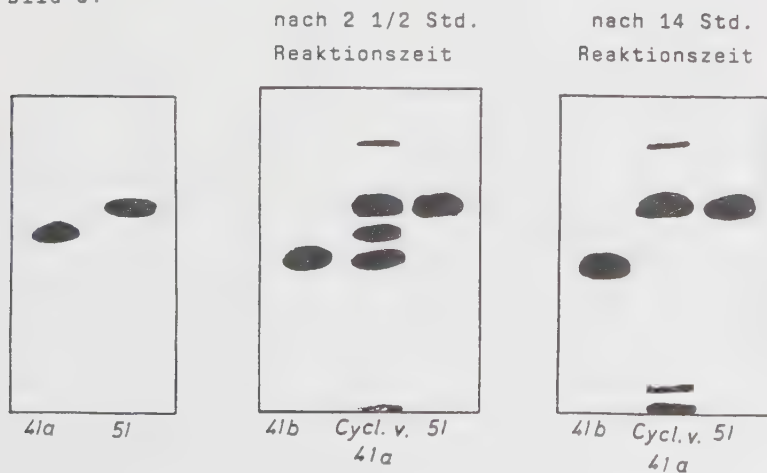


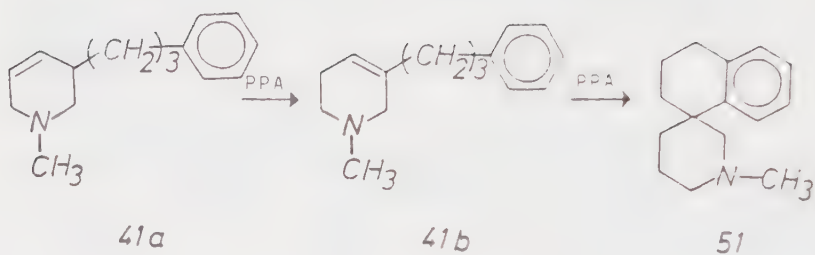
	Cyclisierung von 4/a		Cyclisierung von 4/b	
C-Atom	δ (ppm)	off-res.	δ (ppm)	off-res.
C-8a	143,30	s	143,21	s
C-4a	137,67	s	137,64	s
C-2'	67,12	t	67,06	t
C-6'	56,52	t	56,49	t
N-CH ₃	46,92	q	46,89	q
C-3'	37,53	s	37,47	s
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

Weitere Werte finden sich im experimentellen Teil (s.S. 158).

Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion belegte zweifelsfrei, daß 4/a zu 4/b isomerisiert und dann erst cyclisiert (siehe Bild 3).

Bild 3:





Abschließend bleibt festzuhalten:

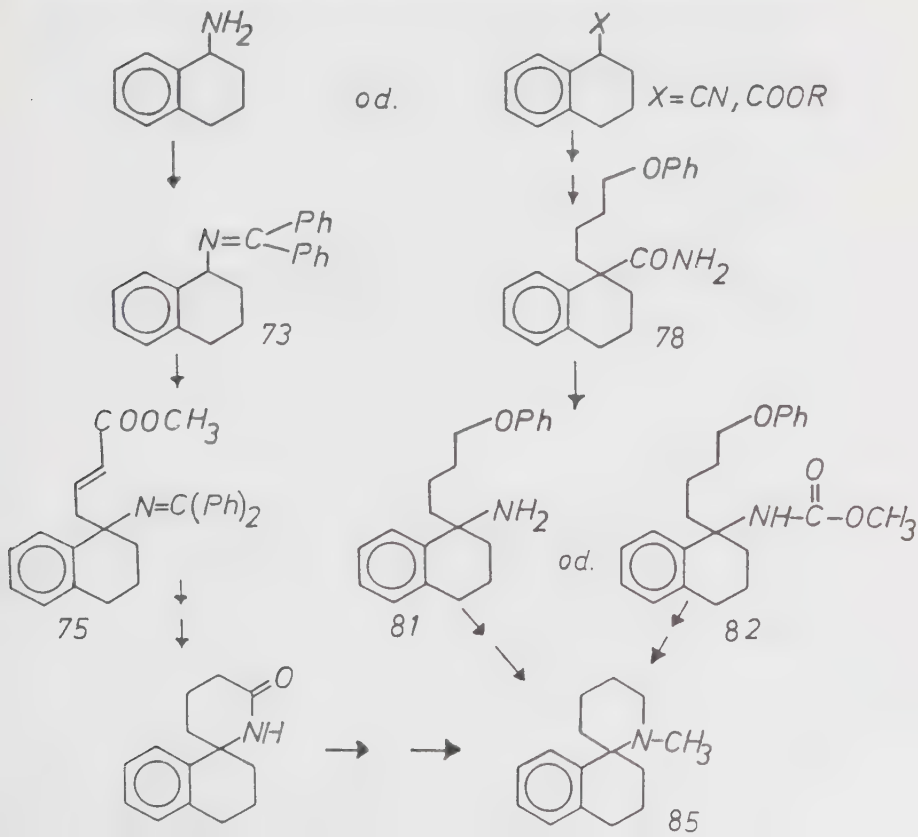
Beide isomeren Tetrahydropyridinderivate 41a und 41b ergeben dasselbe Endprodukt 51. Die aufwendige Trennung vor der Cyclisierung kann folglich in Zukunft unterbleiben.

2.2 Synthese von 1'-Methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H),2'-piperidin 85

Es war geplant, **85** ausgehend von Aminotetralin oder einem Tetralincarbonsäurederivat herzustellen.

So konnte versucht werden, Aminotetralin nach Bildung einer Schiffbase mit Bromcrotonester zu alkylieren. Nach Azomethinspaltung, Laktamreduktion und N-Methylierung sollte dann **85** erhalten werden.

Bei Mißlingen dieses Reaktionsweges, bliebe immer noch die Möglichkeit von einem Tetralincarbonsäurederivat auszugehen, dieses mit 4-Phenoxybutylbromid zu alkylieren, zum Amin abzubauen und nach Etherspaltung ringzuschließen.

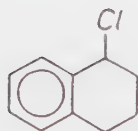


2.2.1 Herstellung der Ausgangsstoffe: 1-Chlortetralin 70, 1-Cyanotetralin 71, 1-Carbomethoxytetralin 72

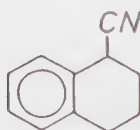
1-Chlortetralin 70 läßt sich aus 1-Tetralol und Thionylchlorid in Chloroform herstellen. Das in guten Ausbeuten (90%) anfallende Produkt wird vor der Weiterverarbeitung destilliert.

Nitrile sind prinzipiell aus den entsprechenden Alkylhalogeniden mit Kaliumcyanid unter Kronenetherkatalyse zugänglich ⁵⁹). Ich versuchte, diese Methode zur Herstellung von 1-Cyanotetralin 71 anzuwenden. In absolutem Acetonitril als Lösungsmittel gelang so in guter Ausbeute (knapp 80%) die Synthese von 71.

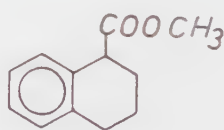
Das weiterhin benötigte 1-Carbomethoxytetralin 72 ließ sich dann aus dem in großen Mengen zur Verfügung stehenden 71 herstellen. Das Nitril wurde zuerst im alkalischen Milieu verseift und die Carbonsäure anschließend mit Methanol und konzentrierter Schwefelsäure verestert. Von einer direkten Herstellung des Esters aus dem Nitril wurde abgesehen, da 71 und 72 sehr ähnliche Siedepunkte haben. Eine destillative Abtrennung nicht umgesetzten Nitrils wäre somit schwierig geworden.



70



71



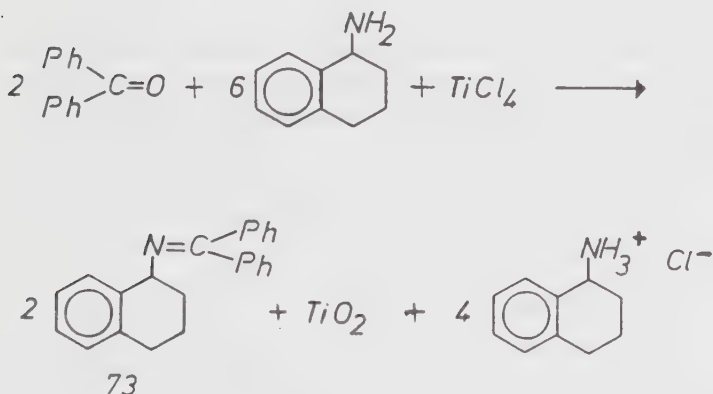
72

2.2.2 Darstellung von 1-(Diphenyl-methylen-amino)- 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **73**

Azomethine lassen sich am einfachsten aus den entsprechenden Ketonen und primären Aminen am Wasserabscheider darstellen⁶⁰⁾. Die angestrebte Umsetzung von 1-Aminotetralin mit Benzophenon war aber unter diesen Bedingungen nicht möglich. Die Ausgangsstoffe reagierten nicht miteinander.

Zur Herstellung sterisch gehinderter Azomethine hat sich der Zusatz von Titan(IV)chlorid in wasserfreiem Benzol als sehr vorteilhaft herausgestellt⁶¹⁾. Der entstehende Chlorwasserstoff wird durch das im Überschuß eingesetzte Amin als Hydrochlorid abgefangen.

Die Anwendung dieser Reaktionsbedingungen ermöglichte den Zugang zum benötigten Azomethin **73**. Es fällt in Ausbeuten von knapp 80% kristallin an.



Die Struktur des Azomethins wurde spektroskopisch bewiesen:

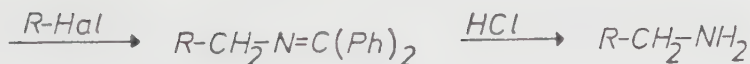
Ein stimmender Molekülpeak bei $m/e = 311$ und eine $C=N$ Valenzschwingung bei 1615 cm^{-1} sind deutliche Hinweise auf ein Gelingen der Reaktion.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum taucht das erwartete Multiplett für die 14 aromatischen Protonen bei 6,90-7,90 ppm auf. Deutlich tieffeldverschoben bei 4,56 ppm kommt das Signal des Methinprotons. Alle weiteren Signale entsprechen ebenfalls den Erwartungen.

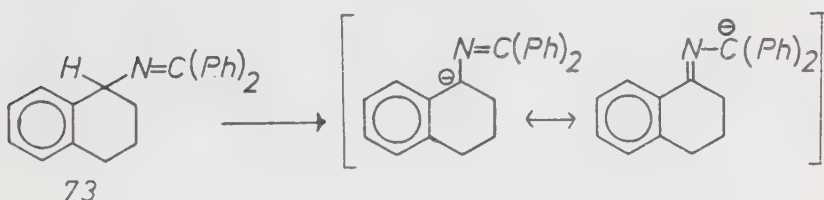
2.2.3 Alkylierung von 73 zu 1-(3-Carbomethoxy-2-propenyl)-1-(diphenyl-methylen-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 75

Die direkte Alkylierung von Aminen am α -C-Atom stellt ein chemisch nicht lösbares Problem dar. Nach einer Reaktivitätsumpolung des Amins müßte eine solche Umsetzung allerdings möglich sein⁶²⁾. Die Umpolung sollte durch Modifizierung des Heteroatoms vonstatten gehen. Dabei ist es nötig, ein "Amin-Derivat" mit elektronenziehenden Substituenten herzustellen, das eine positive Partialladung am Stickstoff verursacht. Isonitrile, Nitrosamine, Carbamoyllithiumverbindungen, Cyanamide, Nitroverbindungen, Azomethine usw. stellen solche Möglichkeiten dar.

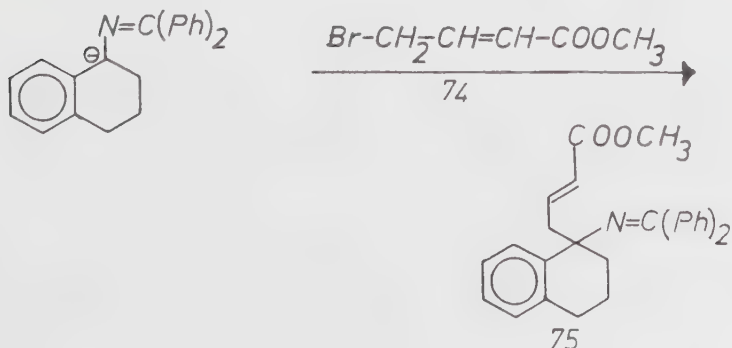
Es ist bekannt, daß sich der Stickstoff in Methylamin durch Überführung in die Schiff-Base mit Benzophenon, derart modifizieren läßt, daß α -N-CH-Deprotonierung und damit Alkylierung möglich wird⁶³⁾.



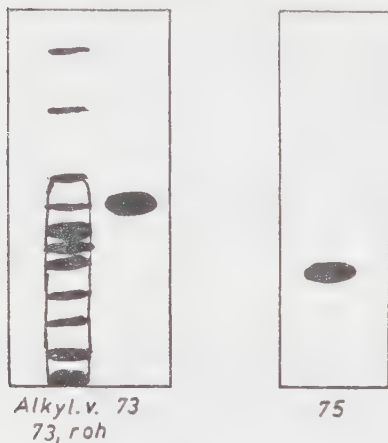
Eine entsprechende Deprotonierung sollte auch bei 73 möglich sein, zumal das abzuspaltende Proton zusätzlich durch die Benzylstellung aktiviert ist.



Nach mehrstündigem Rückflußkochen in Dimethoxyethan mit Natriumamid⁶⁴⁾ als Base bildete sich eine intensiv gefärbte, rotviolette Suspension, was auf Bildung des mesomeriestabilisierten Anions hindeutete. Das darauffolgend zugesetzte Alkylierungsmittel 74 entfärbte das Reaktionsgemisch.



Als Alkylierungsmittel wurde 4-Bromcrotonsäuremethylester **74** gewählt, da aufgrund der Allylbromid-Struktur eine gute Reaktivität zu erwarten war.



Das Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts zeigte eine recht uneinheitliche Umsetzung.

Nach Vortrennung über das Chromatotron, konnte das gewünschte Produkt **75** in geringer Ausbeute (10%) kristallin gewonnen werden.

Die Struktur des Alkylierungsproduktes **75** ist spektroskopisch eindeutig abgesichert:

- Das Massenspektrum zeigt den stimmenden Molekülpeak.
- Im IR-Spektrum finden sich bei 1720 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} neue C=O bzw. C=N Valenzschwingungen. Die C=N Valenzschwingung des Ausgangsstoffes bei 1620 cm^{-1} bleibt erhalten.
- Bei 3,77 ppm taucht im ^1H -NMR-Spektrum das Signal der OCH_3 -Gruppe auf. Der olefinisch-aromatische Bereich wird um das β -Proton im α,β -ungesättigten Ester erhöht. Das Dublett des olefinischen α -Protons kommt bei 5,98 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 16 Hz, woraus man schließen kann, daß es sich bei dem isolierten, dünn-schichtchromatographisch reinen Produkt um die trans-Verbindung handelt. Bei der Alkylierung wurde aber das cis/trans-Gemisch des 4-Bromcrotonsäuremethylesters **74**

eingesetzt. Das Fehlen von cis-Alkylierungsprodukt verwundert deshalb. Es ist keine Aussage möglich, ob es aus irgendwelchen Gründen nicht entstand, oder aber aus dem sehr heterogenen Produktgemisch nicht isoliert werden konnte. Festzuhalten bleibt die insgesamt unbefriedigende Ausbeute an Alkylierungsprodukt 75.

Durch Variation der Versuchsbedingungen sollte die Umsetzung optimiert werden.

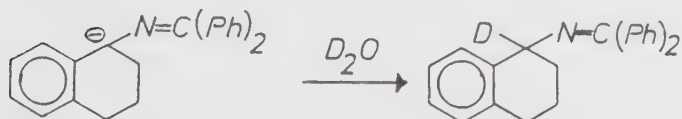
Der Einsatz von Lithiumdiisopropylamid⁶³⁾, Kaliumhydrid und Kaliumhydrid/Kronenether (18-crown-6) als Base bzw. Katalysator brachte keine Verbesserung. Ganz im Gegenteil; bei der ersten Methode bildete sich—vermutlich aus sterischen Gründen—überhaupt kein Anion, bei den anderen beiden entstanden vergleichbar heterogene Produktgemische wie bei der Verwendung von Natriumamid.

Wie nicht anders zu erwarten, brachte auch eine Variation des Lösungsmittels (Tetrahydrofuran) keinen Erfolg.

Folgende Frage drängte sich auf:

Hängen die schlechten Ausbeuten mit einer ungenügenden Deprotonierung der Schiff-Base zusammen, oder ist die Alkylierung der limitierende Faktor?

Zur Überprüfung sollte deshalb wie üblich mit Natriumamid das Anion gebildet und der Ansatz daraufhin anstatt alkyliert mit D_2O hydrolysiert werden.



Bei vollständiger Anionbildung müßte nach Hydrolyse mit D_2O das Methinproton gegen Deuterium ausgetauscht und folglich dessen Signal aus dem 1H -NMR-Spektrum verschwunden sein.

Zu meiner Verwunderung war das Signal nicht verschwunden. Die ungenügende Anionbildung dürfte also die Ursache für die geringe Ausbeute an 75 sein.

Da bei der eben beschriebenen, versuchten Deuterierung so gut wie keine Nebenprodukte auftraten, muß die Vielzahl der unerwünschten Produkte bei der Alkylierung (siehe OC S.62) im Zusammenhang mit dem sehr reaktiven Alkylierungsmittel 74 (Allylbromid-Struktur) stehen. In welcher Weise die Nebenreaktionen ablaufen, wurde nicht geklärt.

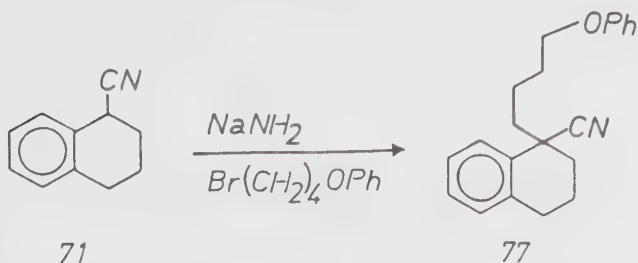
Festzuhalten bleibt, daß die α -Alkylierung an dem durch Azomethinbildung mit Benzophenon umgepolten Aminotetralin prinzipiell möglich ist, aber die unzureichende Deprotonierung als limitierender Faktor auftritt.

Nachdem sich diese Reaktion als präparativ zu wenig ergiebig herausstellte, sollte ausgehend von 1-Cyanotetralin 71 dieses alkyliert und die Nitrilgruppierung über das Säureamid zum Amin abgebaut werden.

2.2.4 1-Cyano-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
naphthalin 77 aus 71

Als Alkylierungsmittel wurde diesmal 4-Phenoxybutylbromid 76 eingesetzt. Ich versprach mir davon zum einen eine geringere Anzahl an Nebenprodukten gegenüber dem Einsatz des reaktiveren 4-Bromcrotonsäuremethylesters 74 und zum anderen sollte sich die Nitrilgruppe bedeutend problemloser neben einer Phenolethergruppe über das Säureamid zum Amin abbauen lassen als neben einem Ester. Die Phenoletherstruktur wiederum müßte ohne große Schwierigkeiten mit Bromwasserstoff oder Bortribromid zum entsprechenden Alkylhalogenid spaltbar sein. Dieses könnte dann intramolekular mit der Aminofunktion zum Ringschlußprodukt 84 reagieren.

Daß das Reaktionsgemisch grün färbende Anion des Cyano-tetralins 71 wird mit Natriumamid in Dimethoxyethan gebildet. 4-Phenoxybutylbromid kann so lange zugetropft werden, bis die grüne Farbe verschwunden ist. Nach Aufarbeitung fällt das Produkt 77 in zufriedenstellenden Ausbeuten (74%) kristallin an.



Die Struktur konnte spektroskopisch bewiesen werden:

- Im IR-Spektrum findet man mehrere neue Banden im Fingerprint. Besonders charakteristisch; die C-O Valenzschwingung des Aryl-alkyl-ethers bei 1240 cm^{-1} .

- Das Signal des Methinprotons von **71** im ^1H -NMR-Spektrum ist verschwunden. Der aromatische Teil des Spektrums ist um fünf Protonen in der Integration erhöht. Der aliphatische Teil des Spektrums wird durch die Signale der zusätzlichen Methylengruppen komplexer.
- Der Molekülpeak bei $m/e = 305$ im Massenspektrum entspricht genauso meinen Erwartungen wie das Fragment $m/e = 212$ ($\text{M}^+ - \text{OPh}$).

Die Alkylierung verlief also in der gewünschten Richtung. Ziel meiner weiteren Bemühungen sollte die Umwandlung der Nitrilgruppe in ein Carbonsäureamid und davon ausgehend der Abbau zum Amin sein.

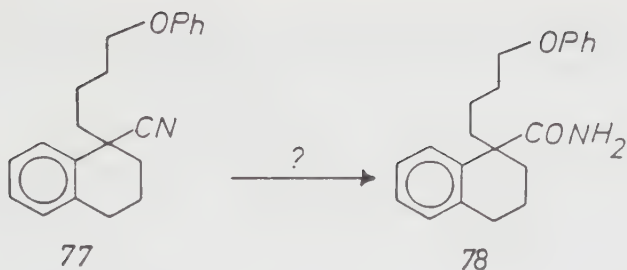
2.2.5 Versuche zur Hydrolyse des alkylierten Cyanotetralins **77** zum entsprechenden Carbonsäureamid **78**

Die alkylierte Cyanotetralinverbindung **77** sollte nun nach Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen zum entsprechenden Amid **78** umgewandelt werden.

Die Überführung eines Nitrils in ein Amid verläuft formal über die Addition von Wasser.

Folgende Reaktionsbedingungen wurden in Erwägung gezogen:

- 1) in konzentrierter Schwefelsäure ⁶⁵⁾
- 2) in konzentrierter Salzsäure ⁶⁶⁾
- 3) mit Polyphosphorsäure ⁶⁷⁾
- 4) mit Mangandioxid ⁶⁸⁾
- 5) in einer Mischung aus Trifluoressigsäure/Schwefelsäure ⁶⁹⁾
- 6) mit Ameisensäure bei 180°C unter Druck ⁷⁰⁾
- 7) mit Ameisensäure/ HCl -Gas ⁷¹⁾
- 8) mit wässrigem Wasserstoffperoxid ⁷²⁾



Die Hydrolyse gelang mir nicht. Das Nitril war so stabil, daß es weder von Mangandioxid⁶⁸⁾ noch von Ameisensäure/ HCl ⁷¹⁾ angegriffen wurde. Selbst in Polyphosphorsäure⁶⁷⁾ unter forcierten Bedingungen (1,5Std, 100°C) konnte nur Ausgangsstoff isoliert werden. In Trifluoressigsäure/Schwefelsäure⁶⁹⁾ unter Rückflußbedingungen setzte sich der Ausgangsstoff erstmals um, allerdings war kein definiertes Produkt aus dem sehr heterogenen Substanzgemisch isolierbar.

Die Synthese des Carbonsäureamids **78** auf diesem Weg wurde hiermit aufgegeben.

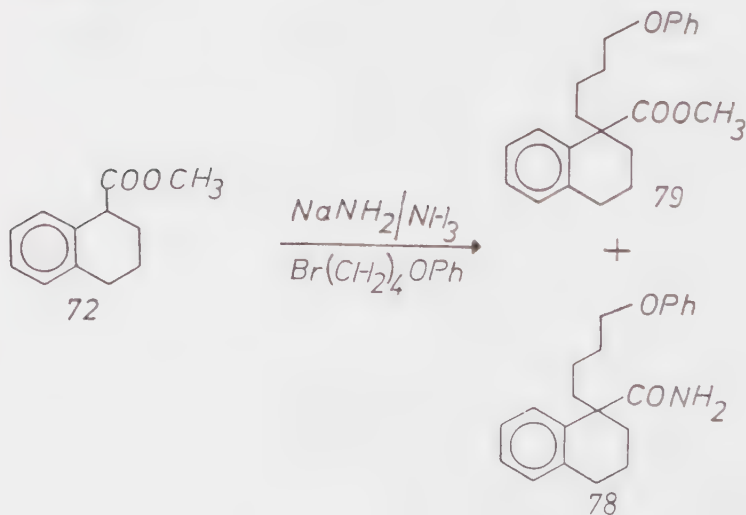
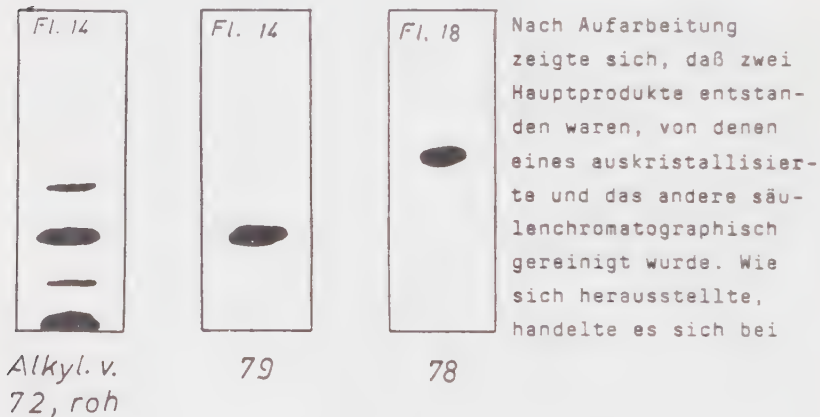
Nachdem auch die Verseifung des Nitrils **77** mit Natronlauge in Methanol unter Rückflußbedingungen nach drei Tagen im Dünnschichtchromatogramm so gut wie nur Ausgangsstoff zeigte, beschloß ich, zur Synthese von **78** einen anderen Reaktionsweg einzuschlagen.

Ich wollte jetzt direkt vom Tetralincarbonsäureester **72** ausgehen, diesen alkylieren und dann den Ester einer Aminolyse unterwerfen.

2.2.6 Herstellung von 1-Carbamoyl-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 78 aus 72

1-Carbomethoxytetralin 72 sollte sich ähnlich leicht alkylieren lassen wie 71¹¹⁾. Ich wählte deshalb ähnliche Reaktionsbedingungen.

Zur Anionbildung läßt man Natriumamid bei -40 bis -50°C auf den Tetralincarbonsäureester 72 einwirken und alkyliert nachfolgend bei -75°C.



ersterem um das alkylierte Säureamid **78** und bei letzterem um den erwarteten alkylierten Carbonsäureester **79**. Es muß also während der Umsetzung zu einem gewissen Teil Aminolyse stattgefunden haben.

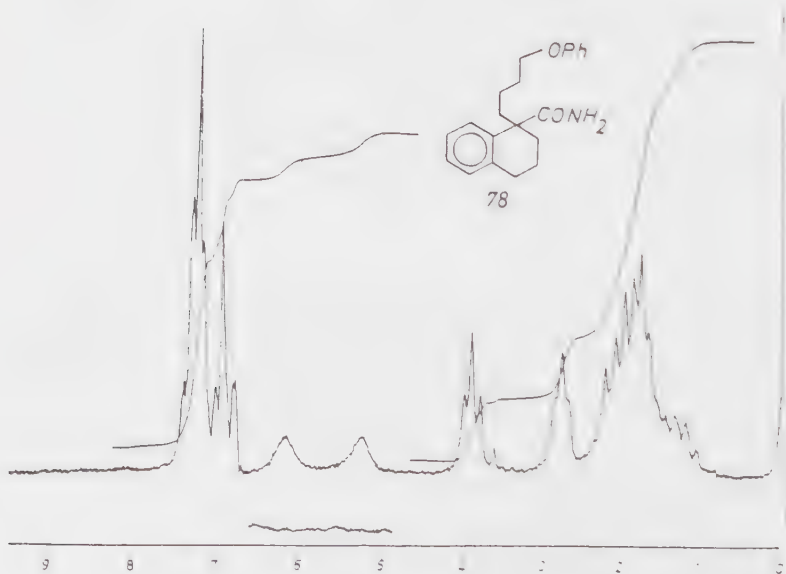
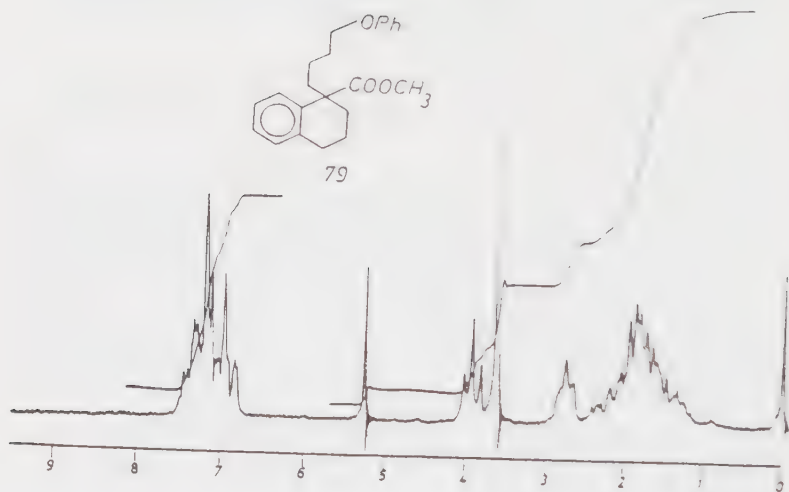
Die Strukturen von **78** und **79** konnten zweifelsfrei bewiesen werden.

- Die Massenspektren zeigen jeweils den stimmenden Molekülpeak. Das Fragment $m/e = 279$ taucht bei beiden Verbindungen durch Abspaltung der Carbomethoxy- bzw. der Carbamoyl-Gruppe auf.
- Im IR-Spektrum von **78** findet man zwischen $3200-3450\text{ cm}^{-1}$ N-H Valenzschwingungen und im Bereich $1600-1660\text{ cm}^{-1}$ C=O Valenz- und N-H Bendingschwingungen. Bei **79** taucht dagegen die C=O Valenzschwingung des Esters bei 1730 cm^{-1} auf.
- Das ^1H -NMR-Spektrum von **79** zeigt bei 3,60 ppm deutlich das Signal der OCH_3 -Gruppe des Esters (s.S. 70). Im Gegensatz dazu findet man bei **78** zwei stark verbreiterte Peaks (5,27 und 6,20 ppm) mit der Integration von jeweils einem Proton, die mit D_2O austauschbar sind. Es überrascht, daß die beiden Amid-Protonen nicht äquivalent sind und deren Signale deshalb einzeln bei unterschiedlicher chemischer Verschiebung erscheinen (s.S. 70).

78 sollte als Ausgangsstoff für einen Hofmann-Abbau benutzt werden. Es lag folglich nahe, die Alkylierungsbedingungen in $\text{NH}_3/\text{NaNH}_2$ so zu steuern, daß gleichzeitig die Aminolyse möglichst quantitativ abläuft.

Dabei stellten sich zunächst grundsätzliche Fragen:

Läuft die Aminolyse bei der Anionbildung, nach der Alkylierung oder unabhängig von beiden ab?



Läßt sich die Aminolyse durch erhöhte Ammoniak- bzw. Natriumamidkonzentration positiv beeinflussen?

Welchen Einfluß haben die Reaktionszeiten auf die Ausbeute an alkyliertem Säureamid 78?

Zur Klärung all dieser Fragen war eine Vielzahl an Probeansätzen nötig.

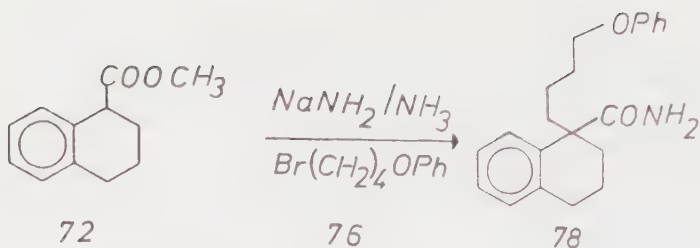
Schon bald war klar: Die Konzentration an flüssigem Ammoniak spielt so gut wie keine Rolle, vielmehr hängt der Aminolysegrad zum einen von der Natriumamidkonzentration ab, und zum anderen spielt der Faktor Reaktionszeit eine sehr große, wenn nicht die entscheidende Rolle. Je länger die Amidsuspension auf den Tetralincarbonsäureester 72 einwirkte, desto größer war die Ausbeute an Säureamid 78. Im Gegensatz dazu war die Überführung des alkylierten Esters 79 zum entsprechenden Amid 78 weder mit Ammoniak noch mit Natriumamid auch unter forcierten Bedingungen möglich.

Aus all diesen Beobachtungen sollten die Rückschlüsse für die Wahl der Reaktionsbedingungen klar sein:

- 1) Es muß mit überschüssigem Natriumamid gearbeitet werden.
- 2) Die Einwirkungszeit des Natriumamids auf den Carbonsäureester mußte lang genug sein, da sich hier nicht nur die Deprotonierung sondern auch die Aminolyse abspielte.
- 3) Nach der Alkylierung kann sofort aufgearbeitet werden, eine Aminolyse auf dieser Stufe ist nicht mehr möglich.

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren gelang es, 72 so umzusetzen, daß ausschließlich alkyliertes Säureamid 78 und kein alkylierter Ester 79 erhalten wurde.

Die erzielte Ausbeute von über 70% war unter Berücksichtigung der anfänglichen Schwierigkeiten erfreulich.



Das Carbonsäureamid **78** sollte jetzt durch Hofmann-Abbau zum entsprechenden Amin umgesetzt werden.

2.2.7 Hofmann-Abbau von **78** zum primären Amin **81** bzw. zum Urethan **82**

Beim Hofmann-Abbau werden Amide durch Behandlung mit Brom (Chlor) und Alkali zu den um ein C-Atom kürzeren Aminen abgebaut ⁷³).

Zur Umsetzung werden die Carbonsäureamide üblicherweise mit einem leichten Überschuß an wässriger Hypohalogenit-Lösung versetzt. Das intermediär entstehende Isocyanat wird dann normalerweise durch überschüssiges wässriges Alkali hydrolysiert.

In Abwandlung dazu kann die Reaktion auch in Alkohol - üblicherweise Methanol - durchgeführt werden. Hierbei wird das intermediär entstandene Isocyanat unter Alkoholanlagerung in ein Urethan umgewandelt.



Wenngleich bekannt ist ⁷⁴⁾, daß längerkettige Amide in wässrigem Reaktionsmedium manchmal schlechte Ausbeuten geben, sollte dennoch die Umsetzung in Wasser/Tetrahydrofuran mit Kaliumhydroxid und Brom durchgeführt werden.

2600cm⁻¹ 2000cm⁻¹

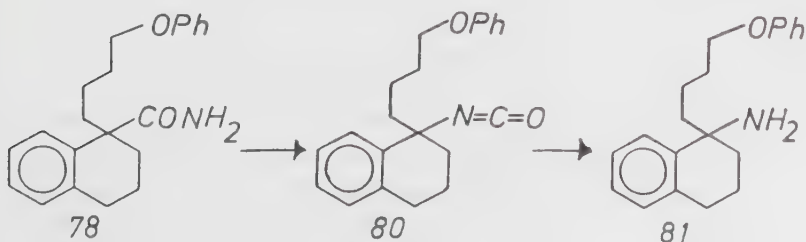


Dünnschichtchromatographisch konnte schon kurze Zeit nach Zugabe des Amids 78 zur Hypobromitlösung kein Ausgangsstoff mehr nachgewiesen werden.

Das vermutlich entstandene Isocyanat wurde nun durch Rückflußerhitzen hydrolysiert.

80

Nach Aufarbeitung konnten keine basischen Stoffe ausgeschüttelt werden, dagegen zeigten die isolierten Neutralstoffe im IR-Spektrum eine recht deutliche Bande bei 2250 cm⁻¹. Dies entsprach möglicherweise einer Isocyanatschwingung ⁷⁵⁾. Es schien, als sei das Isocyanat durch Alkali nicht verändert worden. Ich behandelte das Rohprodukt deshalb mit einer Mischung aus Salzsäure und Tetrahydrofuran. Jetzt konnten basische Stoffe gewonnen werden, woraus nach Säulentrennung das gewünschte Produkt 81 in knapp 20% anfiel.



Das Massenspektrum von **81** zeigt einen schwachen Molekülpeak, dafür aber ein sehr deutliches Fragment $m/e = 279$, was auf Abspaltung der NH_2 -Gruppe hindeutet.

Im IR-Spektrum erscheinen die erwarteten NH-Valenzschwingungen nur sehr schwach angedeutet. Ansonsten können das Verschwinden sowohl der C=O Valenzschwingung als auch der intensiven N-H Valenz- und Bendingsschwingungen des Amids als Zeichen für die gewünschte Umsetzung des Ausgangsstoffes gedeutet werden.

Auch im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale der Amidprotonen verschwunden. Im aliphatischen Bereich hat sich die Integration um zwei, mit D_2O austauschbare, Protonen erhöht. Ansonsten änderte sich das Spektrum kaum. Das Amin **81** war somit bewiesen.

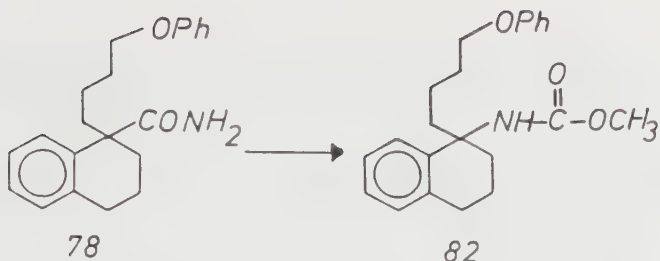
Die schlechten Ausbeuten zwangen mich, die zweite schon in Betracht gezogene Variante (s.S. 72) mit Methanol als Lösungsmittel zu versuchen. Dabei wurde Brom zu einer Lösung aus Methanol, Natrium und Säureamid **78** zugetropft. Nach kurzer Reaktionszeit konnte ein hellgelbes Öl, das später durchkristallisierte, in quantitativer Ausbeute isoliert werden.



82

Dünnschichtchromatographie in verschiedenen Fließmitteln zeigte deutlich, daß zwei ineinanderlaufende Flecke im UV_{254} auftauchten. Selbst nach Umkristallisation der Substanz, war dieses Phänomen weiter zu beobachten.

Die spektroskopischen Daten des "Substanzgemisches" und auch die CHN-Analyse stimmten erstaunlicherweise sehr genau mit dem erwarteten Produkt **82** überein. Sämtliche Signale im ^1H -NMR-Spektrum konnten zugeordnet werden. Spektroskopisch gab es also keinen Hinweis auf zwei verschiedene Verbindungen.



Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak und die Fragmentierung $m/e = 279$ ($M^+ - \text{NH-COOCH}_3$).
- Eine neue C=O Valenzschwingung bei 1700 cm^{-1} belegt die Urethangruppierung im IR-Spektrum.
- Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale der beiden Amidprotonen von **78** verschwunden. Neu sind die Signale für das NH-Proton bei 5,05 ppm und die OCH_3 -Gruppe bei 3,60 ppm.

Diese eindeutigen Befunde sprechen für **82**, und trotzdem bleiben aufgrund der irritierenden DC-Bilder restliche Zweifel. Vielleicht ließen sich diese Unklarheiten zu einem späteren Zeitpunkt noch klären?

In Abschnitt 2.2.9 (Seite 78) wird nach eingehenderen Untersuchungen eine Interpretation versucht.

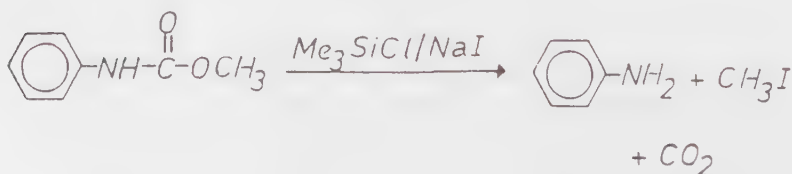
2.2.8 Versuche der Hydrolyse des Urethans 82 zu 81 bzw. 84

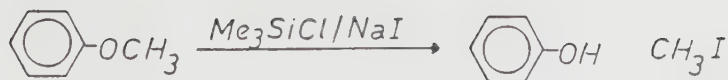
Eine hydrolytische Spaltung von Carbaminsäureester ist sowohl im alkalischen als auch im sauren Medium möglich.



Die Hoffnung, auf diese Weise einen präparativ gangbaren Weg zum Amin 81 zu finden, zerschlugen sich aber schnell. Das Urethan 82 erwies sich als sehr stabil, so daß es forcierter Bedingungen bedurfte, um eine Umsetzung zu erreichen. Es konnten jedoch nur geringe Mengen basischer Stoffe isoliert werden, weshalb von einer näheren Untersuchung dieser abgesehen wurde. Beim Ausschütteln fiel dagegen in der Neutralfraktion ein rot-braunes Öl an. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte einen im UV₂₅₄ stark löschenden, an die Front laufenden Fleck. Im Elementaraufschluß wurde kein Stickstoff nachgewiesen. Die Schlußfolgerung lag nahe, daß der gesamte Carbaminsäurerest unter diesen Reaktionsbedingungen abspaltet. Das Produkt wurde deshalb nicht weiteruntersucht.

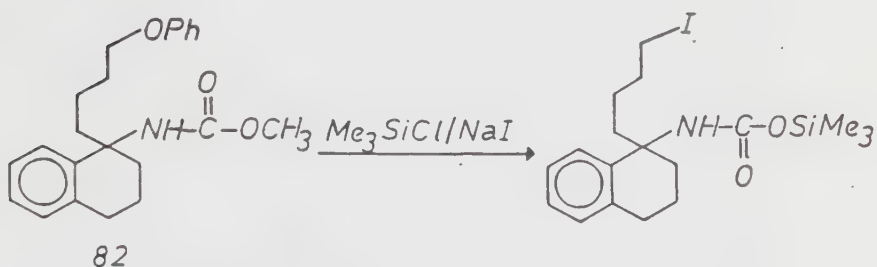
Spaltung von Carbaminsäureestern^{76,77)} und Phenoletthern^{77,78)} sollte unter milden Bedingungen auch mit Trimethylsilyl-iodid möglich sein. Aus Aryl-alkyl-ethern entstehen dabei Phenole und Alkyljodide.





Trimethylsilyliodid wird in situ aus Trimethylsilylchlorid und Natriumiodid in trockenem Acetonitril hergestellt⁷⁹⁾.

Der Vorteil für die Umsetzung des Urethans **82** nach diesem Schema lag auf der Hand: Möglicherweise können Carbamat- und Etherspaltung in einem Schritt und anschließend sofort Ringschluß zu **84** durchgeführt werden.

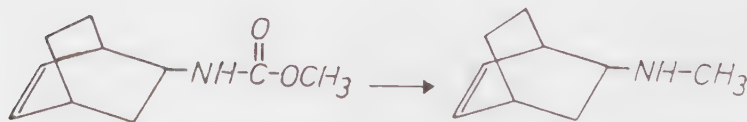


So schön sich die Reaktion theoretisch darstellen ließ, so schwierig, um nicht zu sagen aussichtslos, war ihre Durchführung. Wie schon bei der sauren und alkalischen Hydrolyse des Carbamats 82, entstanden auch hier ausschließlich nicht basische, stickstofffreie Produkte.

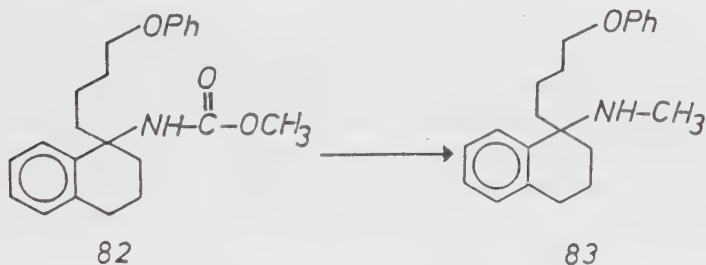
Weitere Hydrolyseversuche schienen mir angesichts dieser entmutigenden Ergebnisse wenig sinnvoll.

2.2.9 Reduktion von 82 zu N-Methyl-1-amino-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 83

Carbaminsäureester lassen sich nicht nur hydrolysieren, sondern auch mit Lithiumalanat^{80,81)} oder Natrium-acetoxyl-trihydroborat⁸²⁾ zu den methylierten Aminen reduzieren. In der Regel wird dazu ein relativ großer Überschuß des Reduktionsmittels eingesetzt; zum Beispiel:



Analog dieser Beispiele gelang mir die Reduktion zum entsprechenden Methylaminderivat **83**. Es bedurfte neben eines großen Lithiumalanatüberschusses auch einer relativ langen Reaktionszeit (18 Std.). Wird die Umsetzung zu früh abgebrochen, so ist zwar kein Ausgangsstoff mehr vorhanden, allerdings taucht im IR-Spektrum eine C=O Valenzschwingung auf, die vermutlich von intermediär gebildetem Formamid herrührt. Nach Ablauf der angegebenen Reaktionszeit ist diese IR-Bande verschwunden.

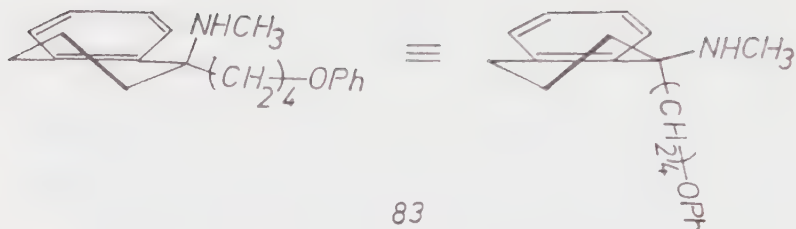


Das Dünnschichtchromatogramm des Rohprodukts zeigt, wie schon das Urethan **82** (siehe S.74), zu meiner Überraschung bei Wahl geeigneter Fließmittel zwei Flecke im UV₂₅₄. Über das Chromatotron sollten die Komponenten aufgetrennt und spektroskopisch vermessen werden.



83

Es gelang, beide Substanzen zunächst zu trennen, wie durch Dünnschichtchromatographie unmittelbar nach Sammeln der Fraktionen bewiesen wurde. Zur Überraschung stellte ich jedoch fest, daß schon nach kurzem Stehen der reinen Komponenten bzw. nach Abrotieren des Elutionsmittels wieder beide Flecke auf DC auftauchten. Es scheint sich also hier und auch bei **82**, um jeweils zwei im Gleichgewicht vorliegende Konformere zu handeln.



Die großen Reste in 1-Stellung des Tetralingerüsts schränken vermutlich seine konformative Beweglichkeit so stark ein, daß es eine gewisse Zeit dauert, bis das Konformerengleichgewicht wieder eingestellt ist. Ob Wasserstoffbrücken, Charge-transfer-Komplexe oder irgendwelche sonstige Effekte dafür verantwortlich sind, ist hier nicht geklärt worden.

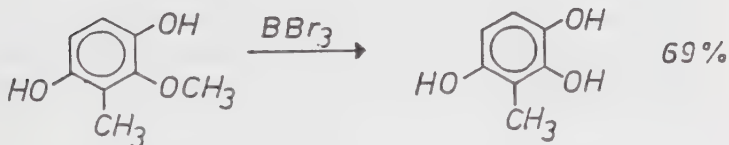
Die spektroskopische Vermessung von **83** zeigte ebenso wie bei **82** keinen einzigen Hinweis auf die Anwesenheit zweier verschiedener Verbindungen. Meine Annahme von Konformerem erhärtete sich hierdurch noch:

- Das Massenspektrum mit dem gewünschten Molekülpeak zeigt eine deutliche Fragmentierung bei $m/e = 279$.
- Im IR-Spektrum sind die C=O und N-H Valenz- sowie die N-H Bendingschwingungen des Urethans **82** verschwunden. Die neue N-H Valenzschwingung des sekundären Amins **83** taucht nur sehr schwach bei 3320 cm^{-1} auf.
- Das ^1H -NMR-Spektrum ist im aliphatischen Bereich komplexer geworden. Neben dem Singulett für die N-CH₃-Gruppe bei 2,18 ppm taucht auch noch bei 2,05 ppm ein verbreitertes, mit D₂O austauschbares Signal für das NH-Proton auf. Die beiden Singuletts der OCH₃-Gruppe und des Protons am Urethanstickstoff sind verschwunden.

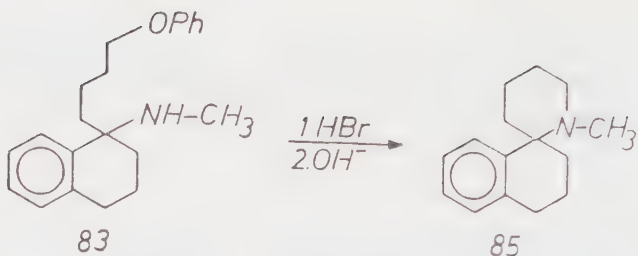
Das so abgesicherte Amin **83** sollte nach Spaltung des Phenolethers zur gewünschten Spiroverbindung **85** umgesetzt werden.

2.2.10 1'-Methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H), 2'-piperidin)**85** aus **83**

Aryl-alkyl-ether lassen sich durch eine Vielzahl von Reagenzien spalten. So ist dies im einfachsten Fall mit Brom- oder Iodwasserstoffsäure möglich⁸³⁾, aber auch Lewis-Säuren wie Bortribromid, Aluminiumchlorid und Eisen(III)iodid werden häufig eingesetzt^{84,85)}. Trimethylsilyliodid ist ebenfalls ein gängiges Reagenz (s.S.75)⁷⁷⁾.

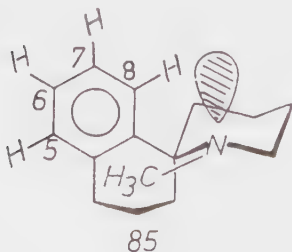


Der Einfachkeit halber entschloß ich mich, die Spaltung zunächst in Bromwasserstoffsäure unter forcierten Bedingungen zu versuchen. Nach alkalischer Aufarbeitung, war der unmittelbare Ringschluß zur Endverbindung **85** zu erwarten. Das als Nebenprodukt entstandene Phenol müßte dünnschichtchromatographisch nachweisbar sein.

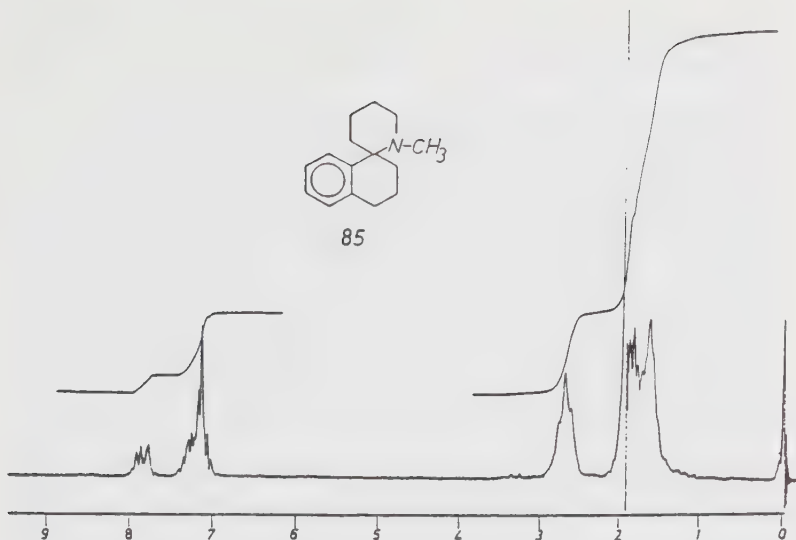
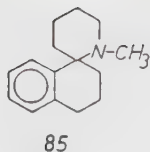


Die Reaktion lief in der gewünschten Weise ab. Es konnte Phenol nachgewiesen und mit 43% Endprodukt **85** isoliert werden; dessen Struktur ergab sich aus folgenden spektroskopischen Daten:

- Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak. Fragmente mit höherer Masse werden nicht beobachtet.
- Die N-H und C-O Valenzschwingungen des Ausgangsamin **83** sind im IR-Spektrum nicht mehr zu sehen. Charakteristisch für den erfolgten Ringschluß sind die zwischen 2600 und 2800 cm^{-1} auftauchenden Bohlmann-Schwingungen, die typisch für N-Methylpiperidin-derivate sind.
- Typische Änderungen auch im ^1H -NMR-Spektrum: Der aromatische Bereich ist um fünf Protonen erniedrigt. Die Signale von drei der restlichen vier Wasserstoffatome liegen zwischen 6,95 und 7,40 ppm, die des vierten stark tieffeldverschoben bei 7,66-7,97 ppm.



Wie am Modell und auch in der nachfolgenden Zeichnung zu sehen ist, wird H-8 von der n-Elektronenwolke des Stickstoffs stärker entschirmt als die restlichen drei aromatischen Wasserstoffatome. Die Tieffeld-



verschiebung dieses Protons wird dadurch erklärbar. Im aliphatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums verschwinden darüberhinaus noch das Signal des NH-Protons sowie das Triplett bei 3,93 ppm für die CH_2 -Gruppe der Aryl-alkyl-ether-Struktur.

- Die 15 Signale des ^{13}C -NMR-Spektrums, von denen im off-resonance sieben als Triplett, vier als Dublett, eines als Quartett und drei nicht aufspalten, belegen den erfolgreich verlaufenen Ringschluß.

Die insgesamt nicht zufriedenstellende Ausbeute von 43%, sollte durch eine schonendere Etherspaltung gesteigert werden.

So wurde **83** mehrere Stunden mit Bortribromid behandelt. Nach Aufarbeitung zeigte das Dünnschichtchromatogramm nur ein recht sauberes Produkt, das mit dem der Umsetzung in Bromwasserstoff identisch war. Auch die spektroskopischen Daten stimmten vollständig überein, sodaß **85** als gesichert gelten konnte.

Das Verfahren mit Bortribromid (67% Ausbeute) war der Bromwasserstoffmethode (43% Ausbeute) deutlich überlegen.

Die bevorzugte Anordnung des Aromaten dürfte equatorial sein. Erstens kann dies aufgrund der Röntgenstrukturanalyse von **50e** (s.S. 34) in Analogie vermutet werden, zweitens wird im ^1H -NMR-Spektrum eine deutliche Entschirmung von H-8 festgestellt (s.S. 82 und 83). Die damit verbundene Tieffeldverschiebung der Signale des aromatischen Protons ist durch die n -Elektronenwolke des Ringstickstoffs bedingt. Bei bevorzugter axialer Aromatenanordnung dürfte H-8 nicht entschirmt und somit tieffeldverschoben werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Herstellung von **85** ausgehend von Tetralincarbonsäureester **72** in einer Gesamtausbeute von 47% gelang. Es war somit ein einfacher und effektiver Zugang zu diesem bisher unbekannten Spirogrundgerüst geglückt.

2.3 Pharmakologische Testung

Die spirocyclischen Piperidinderivate 50a, 50c, α/β 50e, 50f, 50g, 60b und 60c wurden einer pharmakologischen Testung unterzogen. Dabei wurde zunächst bei allen Substanzen eine vereinfachte Verhaltensbeobachtung nach Irwin⁸⁶⁾ vorgenommen. Die Prüfung auf die Beeinflussung der Spontanmotilität wurde aufgrund gleichartiger Wirkungen im Irwin-Screen nur noch an den wirksamsten Substanzen durchgeführt.

Die Hemmung der Essigsäure induzierten Streckbewegungen der Maus im writhing-Test⁸⁷⁾ sollte einen Hinweis auf analgetische Wirkungen geben. Die Antagonisierbarkeit dieser im writhing-Test gezeigten Wirkungen wurde durch Naloxon-Vorbehandlung der Tiere überprüft.

Anmerkung:

Zur pharmakologischen Testung wurden Salze der angegebenen Verbindungen eingesetzt, und zwar:

50a : Hydrochlorid

50c : Hydrobromid

α 50e : Hydrobromid

β 50e : Hydrobromid

50f : Hydrobromid

50g : Hydrochlorid

60b : Hydrobromid

60c : Hydrochlorid

Im pharmakologischen Teil dieser Arbeit sind die Nummern der angegebenen Verbindungen gleichbedeutend mit den eingesetzten Salzen dieser Verbindungen.

2.3.1 Ergebnisse

2.3.1.1 Verhaltensbeobachtung nach Irwin⁸⁶,

Tabelle 2 zeigt die Symptome zentralnervöser Wirkungen, die nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen beobachtet wurden.

Tab. 2 : Verhaltensbeobachtung nach Irwin (100 mg/kg KG)

Substanz	$\alpha 50e$	$\beta 50e$	50a	60b	50c*	60c	50g	50f
Motilitätssteigerung	-	-	-	-	-	-	-	-
Straub-Schwanz	++	++	(+)	(+)	++	(+)	++	(+)
Krämpfe - ton.	+	(+)	(+)	+	++	(+)	++	++
- klon.	++	(+)	(+)	+	++	(+)	++	++
Tremor	(+)	(+)	-	-	(+)	-	-	-
Reizbarkeit	++	++	++	-	-	+	+	-
Ataxie	++	++	+	++	+	(+)	++	-
Akinese	+	+	+	+	+	+	+	+
Haffner-Test	+	+	(+)	(+)	+	+	+	-

* 50c (300 mg/kg KG)

++ stark vorhanden

+ vorhanden

(+) schwach vorhanden

- kein Effekt

Mit Ausnahme weniger Symptome (Reizbarkeit, Tremor) wirken alle Verbindungen qualitativ gleich, der Wirkungseintritt erfolgt bereits nach 2-3 min.

Bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG zeigen alle Tiere zunächst leichten Tremor und stark ausgeprägtes Straub-Schwanz-Phänomen. Der Tod tritt bei allen Tieren innerhalb von 5-10min. unter ton.-klon. Krämpfen und Dyspnoe ein. Diese Symptome, sowie die übrigen, die aus Tab.2 hervorgehen, sind Zeichen einer zentralen Erregung.

2.3.1.2 Beeinflussung der Spontanmotilität

Die Versuchsergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Tab. 3 : Motilitätsmessung im RBM 3, Dämpfungsstufe 2
n = Anzahl der Tiere

Substanz	n	Dosis mg/kg	Wirkungsquotienten nach min			
			30	60	90	120
50g	48	50	0,12	0,26	0,20	0,24
	24	25	0,77	0,75	0,69	0,71
	24	12,5	0,66	1,05	0,97	0,97

Wegen der qualitativen Gleichartigkeit der Wirkungen wurde nur die wirksame Substanz 50g untersucht.

50g zeigte im Bereich von 50 mg/kg KG eine deutliche Verringerung der Spontanmotilität, die allerdings nicht in jedem Fall mit einer zentralnervösen Dämpfung gleichzusetzen ist.

Nach Applikation von 50 mg/kg KG 50g verharren die Tiere zwar auf der Stelle (Akinese), was sich in einer Erniedrigung der Wirkungsquotienten äußert, machen dabei jedoch einen sehr wachen, gespannten Eindruck, der sich in einer heftigen Reaktion auf akustische Reize ausdrückt (s. Tab. 2, Reizbarkeit).

Die Zunahme der Wirkungsquotienten, d.h. die Abnahme der durch ZNS-Erregung verursachten Akinese mit abnehmender Dosierung, zeigt deutlich, daß im Bereich des ED₅₀-Wertes keine zentralnervösen Nebenwirkungen mehr auftreten.

2.3.1.3 Essigsäure-(writhing)-Test

Die Verbindungen *50g*, α u. β *50e* sowie *50a* zeigten eine gute Hemmwirkung im "writhing-Test", die im Durchschnitt um den Faktor 4-5 schwächer war als die des Pethidins. Der deutliche Wirkungsabfall der kernsubstituierten Derivate *60c*, *60b* und *50c* fällt auf. Im Mittel waren sie um den Faktor 8-10 schwächer wirksam als Pethidin. Das Benzocyclohepten-Derivat *50f* zeigte keine Hemmwirkung im "writhing-Test".

In Tabelle 4 sind die Werte der wirksamen Substanzen aufgelistet.

Tab. 4 : ED₅₀-Werte writhing-Test
(mg/kg KG, s.c., p<0,05)

Verbindung	ED ₅₀
<i>50g</i>	11,5 (19,6 - 6,8)
β <i>50e</i>	12,5 (24,5 - 6,4)
<i>50a</i>	13,0 (22,5 - 7,5)
α <i>50e</i>	16,5 (22,6 - 10,2)
<i>60c</i>	25,0 (42,5 - 14,7)
<i>60b</i>	29,0 (78,3 - 10,7)
<i>50c</i>	30,0 (59,0 - 15,2)
<i>Pethidin·HCl</i>	3,0 (4,7 - 1,9)

2.3.1.3.1 Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im "writhing-Test"

Die Hemmwirkungen der Substanzen α u. β 50e sowie 50a und 50g waren durch Naloxon nicht antagonisierbar.

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse im "writhing-Test" nach Naloxon-Vorbehandlung der Tiere.

Tab. 5 : Hemmwirkung im "writhing-Test" und deren Veränderung nach Naloxon-Vorbehandlung

Verbindung	Dosis mg/kg	% Hemmwirkung $\pm$ S.E.M.		Veränd. (%)
		ohne Naloxon	m. Naloxon	
50g	50	96,8 $\pm$ 3,3	79,6 $\pm$ 16,3	- 17,8
50a	50	91,7 $\pm$ 1,6	84,4 $\pm$ 1,6	- 8,0
α 50e	50	89,5 $\pm$ 5,9	73,7 $\pm$ 26,6	- 17,7
β 50e	50	87,9 $\pm$ 5,8	89,8 $\pm$ 6,0	+ 2,2
Pethidin-HCl	10	90,5 $\pm$ 5,3	0	-100,0
"	5	58,0 $\pm$ 10,1	17,2 $\pm$ 5,8	- 70,3

Der Unterschied zwischen den Wertepaaren der angegebenen Verbindungen ist erwartungsgemäß statistisch nicht signifikant (t-Test nach Student, $p \gg 0,05$).

3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese der spirocyclischen Ringsysteme **50/60**, **51** und **85** beschrieben. **50/60** und **51** werden erstmals durch intramolekulare Aromatenalkylierung, **85** durch Anbau des Piperidinringes an ein TetralinGrundgrüst erhalten.

Im einzelnen werden folgende Ergebnisse erzielt:

- 1) Durch Grignard-, Wittig- bzw. Knoevenagel-Reaktion und anschließende Reduktion wurden die α,ω -Arylpyridylalkane **30**, **31** hergestellt. Ihre Methiodide **35**, **36** konnten mit NaBH_4 zu den Tetrahydropyridin-Derivaten **40** sowie **41a** und **41b** reduziert werden.

Die anschließende Cyclisierung glückte mit Bromwasserstoffsäure, 85%-iger Phosphorsäure bzw. Polyphosphorsäure und führte stereoselektiv zu den Spiroverbindungen **50 / 60** und **51** mit equatorialem Aromaten. Im Falle der Vorstufen **41** ergaben beide Isomere **a** und **b** das gleiche Ringschlußprodukt. Die Stereochemie wurde anhand der Verbindung α **50e** durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Aus **40e** entstand neben α **50e** auch β **50e** und das Enamin **52**.

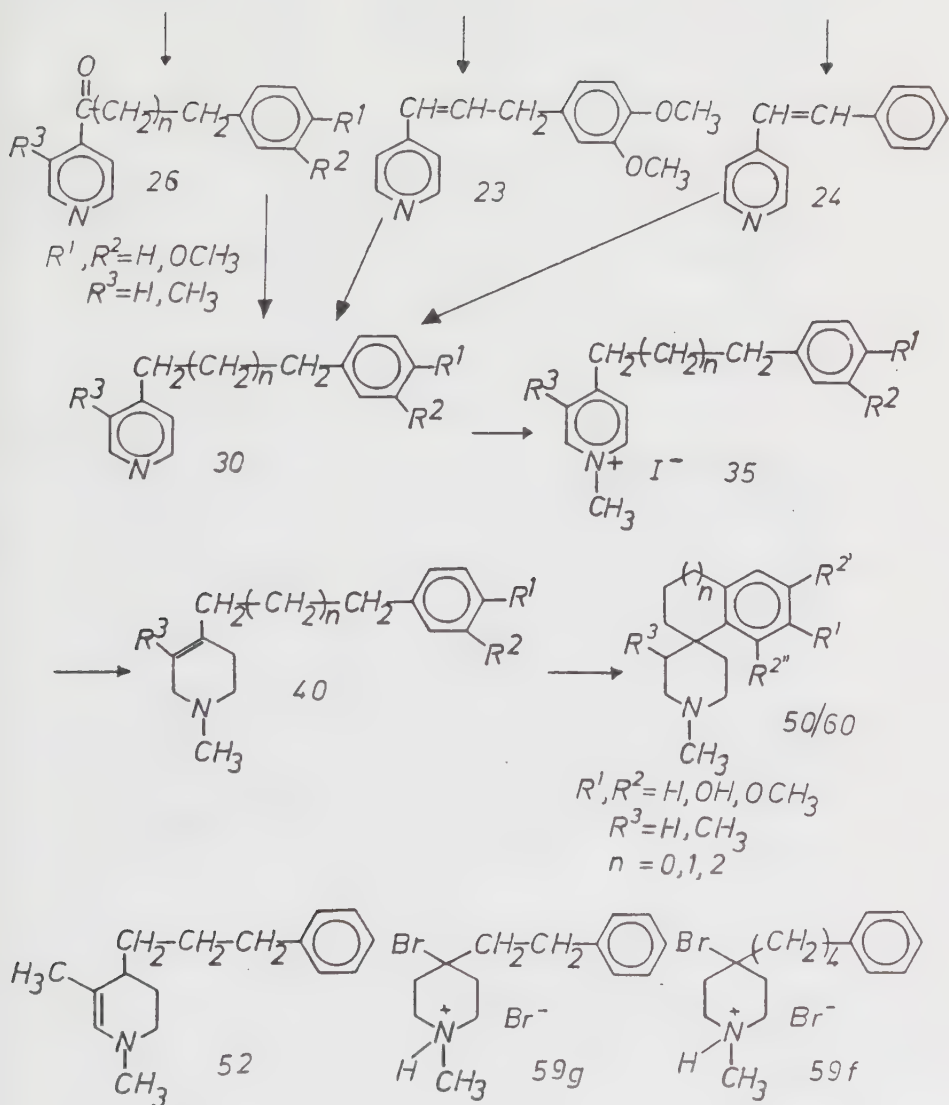
Die Cyclisierung von **40f** zu **50f** gelang mit HBr nur in schlechten Ausbeuten, die von **40g** zu **50g** sowie von **41b** zu **51** mißglückten; stattdessen konnten nur die HBr-Additionsprodukte **59f** und **59g** isoliert bzw. eine Doppelbindungsisomerisierung in die Δ^2 -Lage (**62**) beobachtet werden.

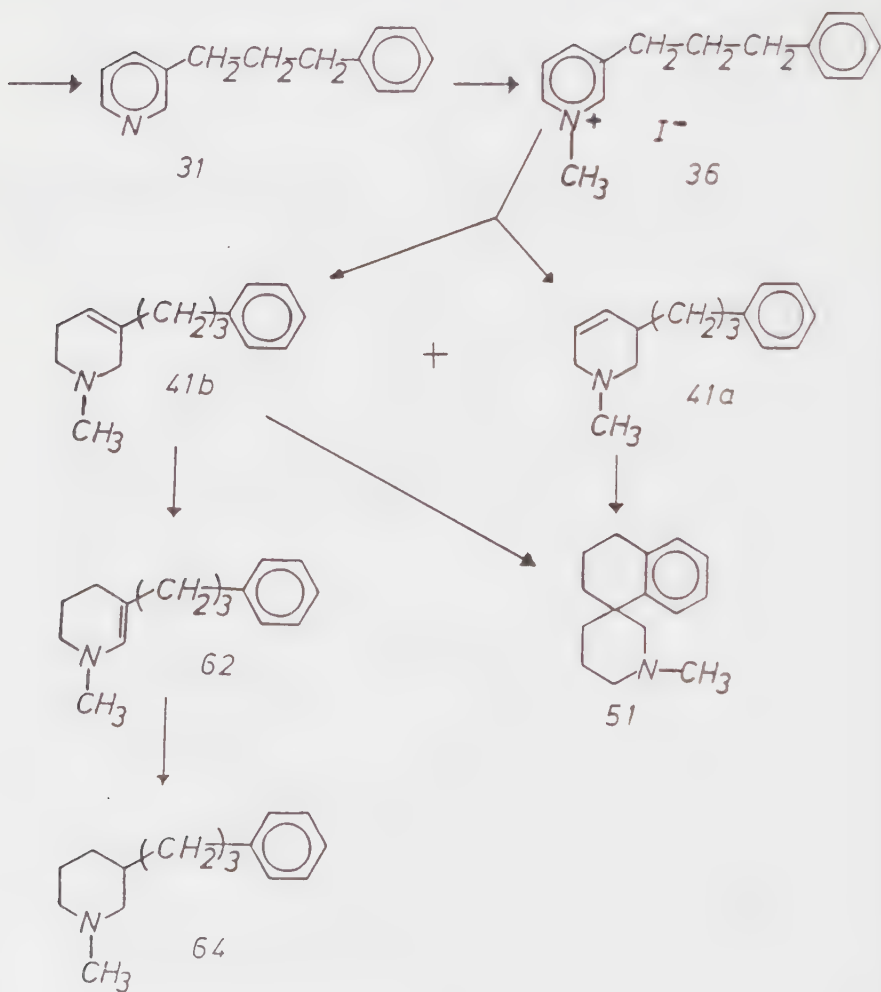
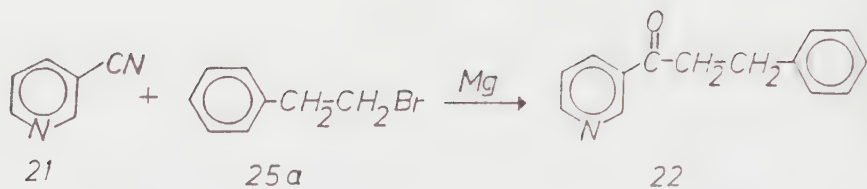
Die pharmakologische Prüfung der nicht kernsubstituierten Verbindungen **50** zeigte im Essigsäure-(writhing)-Test eine um den Faktor 4 bis 5 schwächere Wirkung als Pethidin. Kernsubstitution verursachte einen weiteren Wirkungsverlust. Die Hemmwirkung war durch Naloxon nicht antagonisierbar.

Grignard

Wittig

Kondensation





2. Die Synthese der Spiroverbindung **85** gelang ausgehend von Tetralincarbonsäureester:

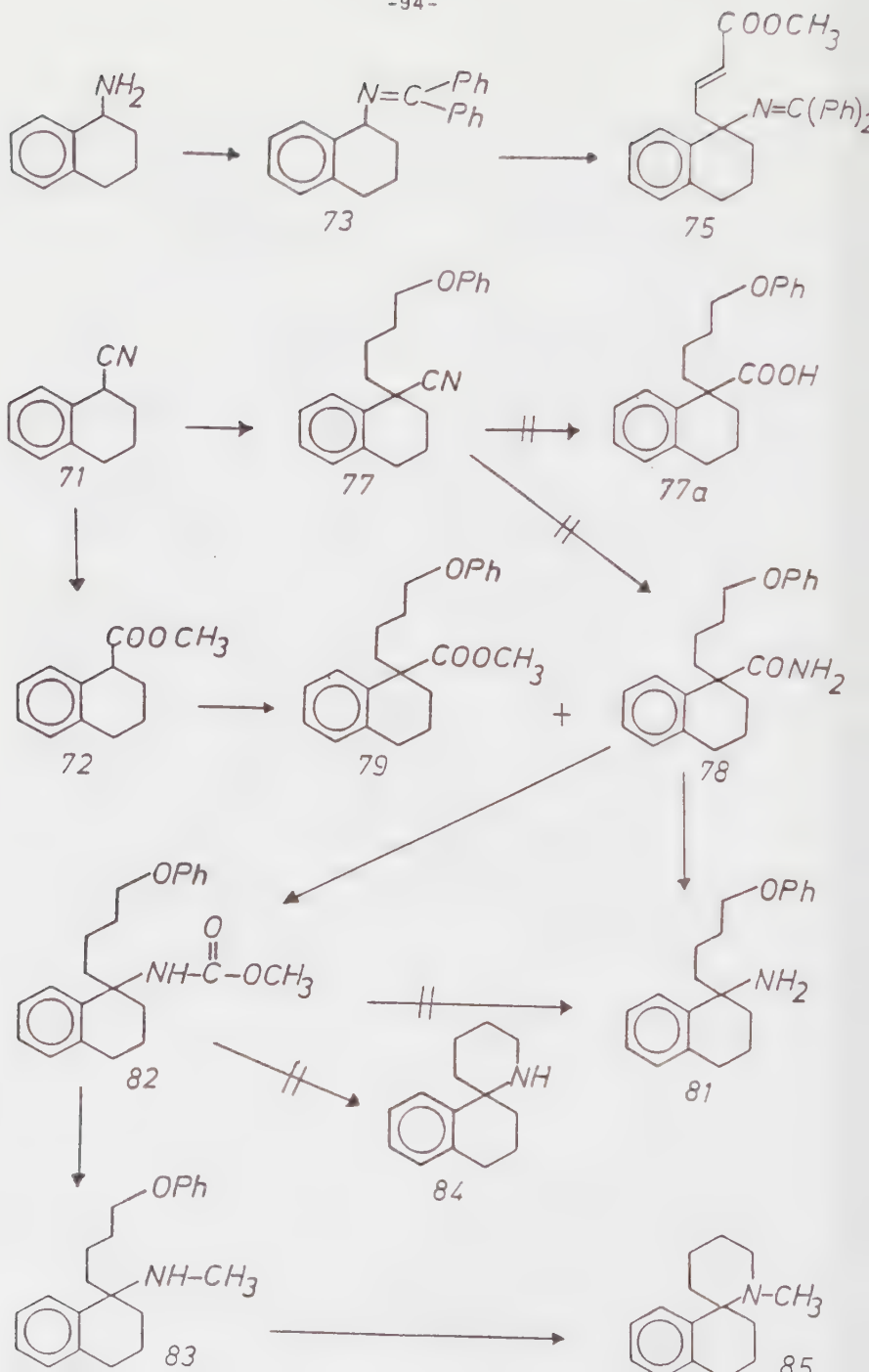
Durch Alkylierung mit 4-Phenoxybutylbromid und überschüssigem Natriumamid sowie genügend langer Reaktionszeit entstand unter gleichzeitiger Aminolyse der Esterfunktion das Amid **78**; geringerer Überschuß an Natriumamid und verkürzte Reaktionszeiten führte zum Ester enthaltenden Gemisch **78/79**.

Die Alkylierung der Schiffbase **73** mit Bromcrotonester gab nur ungenügende Ausbeuten von **75**.

Cyanotetralin **71** konnte zwar in guten Ausbeuten mit 4-Phenoxybutylbromid alkyliert werden, die nachfolgenden Hydrolysen zum Amid **78** oder zur Carbonsäure **77a** mißlangen dagegen.

78 konnte nach Hofmann in Methanol zum Urethan **82** aufgebaut werden. In wässrigem Medium entstand dagegen das primäre Amin **81** in nur schlechter Ausbeute; seine Herstellung durch Hydrolyse von **82** mißlang.

Indessen konnte **82** mit Lithiumalanat in guter Ausbeute zum sekundären Amin **83** reduziert werden. Etherspaltung mit HBr oder besser noch mit Bortribromid und nachfolgende alkalische Aufarbeitung ergaben schließlich die gewünschte Spiroverbindung **85**, deren Stereochemie aufgrund analoger spektraler Daten der der isomeren Produkte **50** und **51** entsprechen dürfte.



4. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Firma Büchi) ermittelt.

IR-Spektren

Die IR-Spektren wurden als KBr-Pressling oder als Film zwischen NaCl-Platten mit dem Gerät Beckmann Acculab 6 aufgenommen.

¹H-NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit den Geräten

Varian T-60 (60 MHz) und

Varian EW 360 A (60 MHz) aufgenommen.

Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala, mit Tetramethylsilan als innerem Standard ($\delta = 0,00$).

Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in ppm, die Kopplungskonstanten (J) in Hz angegeben.

Als Lösungsmittel wurde, soweit nichts anderes angegeben ist, CDCl_3 verwendet.

¹³C-NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit dem Gerät

Bruker-Spektrospin WP-80

bei einer Anregungsfrequenz von 20 MHz aufgenommen.

Innerer Standard war CDCl_3

Massenspektren

Die Spektren wurden mit dem Varian CH 7-Gerät bei 70 eV und 100 mA aufgenommen.

CHN-Analysen

CHN-Rapid, Fa. Heraeus, Hanau.

Dünnschichtchromatographie

Verwendet wurden DC-Microkarten SI F (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator 254 nm; Schichtdicke 0,2 mm; Format 5 x 10 cm) der Firma Riedel de Haen.

Die Detektion erfolgt durch Betrachten unter UV 254 nm und 360 nm.

N-basische Substanzen werden mit Dragendorffs Reagenz besprüht.

Ketone können mit Dinitrophenylhydrazinlösung detektiert werden.

Die verwendeten Fließmittel sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Anmerkung: Angegebene Rf-Werte sind nur als Richtwerte zu verstehen, da sich v. a. bei ammoniakhaltigen Fließmitteln der Rf-Wert bereits nach einmaligem Öffnen der Chromatographierkammer verändern kann.

Chromatotron

Harrison Research, Model 7924T

Plattenbeschichtung: Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig
(Firma Merck)

Säulenchromatographie

Als Träger wurde Kieselgel 100 (0,063 - 0,200 mm Korngröße) Fa. Merck verwendet.

Die Fließmittel sind bei den einzelnen Substanzen angegeben.

Säule (soweit nicht anders angegeben)

Länge : 40 cm

Durchmesser : 1,8 cm

Träger : 38 gr

aufgetragene

Substanzmenge: bis 700 mg

Ausbeuten

Die Ausbeuteangaben beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf die einmal umkristallisierte bzw. destillierte Substanz.

Tabelle 6

Fließmittel Nr.	Komponenten und mengenmäßige Zusammensetzung	
1	CHCl_3	
2	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	40/0,3
3	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	50/0,3
4	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	50/0,4
5	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	50/0,6
6	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	50/1,0
7	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	50/1,0/0,1
8	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	50/1,5/0,15
9	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	50/2,0/0,2
10	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	50/3,0/0,3
11	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	50/9,0/0,9
12	$\text{CHCl}_3/\text{Pentan}$	5/50
13	$\text{CHCl}_3/\text{Petrolether}$	30/40
14	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petrolether}$	30/40
15	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Petrolether}$	30/50
16	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$	50/5
17	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/25\%\text{NH}_3$	50/2,0/0,16
18	Ethylacetat	

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Carbonsäureester /6

Ca. 0,5mol Carbonsäure werden mit 2,5mol des betreffenden Alkohols und 10gr konz. Schwefelsäure 5 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß erhitzt. Der überschüssige Alkohol wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand auf Eis gegeben, dreimal ausgeethert, die organischen Phasen zweimal mit je 100ml 10%-iger Natriumcarbonatlösung, anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und destilliert.

4-Methoxyphenylelessigsäuremethylester /6b

Aus 100gr (0,60mol) 4-Methoxyphenylelessigsäure in 100gr (3,1mol) Methanol und 12gr konz. Schwefelsäure.

Ausbeute: 99,3gr (91,6% d.Th.)

Kp₁₅: 140-145°C

Lit.: Kp₁₉: 158°C

(Beil. 10, III, S.433)

3-Methoxyphenylelessigsäureethylester /6c

Aus 68gr (0,41mol) 3-Methoxyphenylelessigsäure in 100gr (2,1mol) Ethanol und 8gr konz. Schwefelsäure.

Ausbeute: 74,0gr (93,1% d. Th.)

Kp₁₅: 145-148°C

Lit.: Kp₁₄: 146-147°C

(Beil. 10, I, S.82)

3,4-Dimethoxyphenylelessigsäureethylester /6d

Aus 98gr (0,5mol) Dimethoxyphenylelessigsäure in 120gr (2,6mol) Ethanol und 10gr konz. Schwefelsäure.

Ausbeute: 103,1gr (92,0% d. Th.)

Kp_{0,04}: 120-125°C

Lit.: Kp₄: 159-160°C

(Beil. 10, III, S.1462)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion der substituierten Phenylelessigsäureester zu den entsprechenden Alkoholen 20b-d mit Lithiumalanat (analog Lit. 16)

Zur Suspension von 9,6gr (0,23mol + 10%) Lithiumaluminiumhydrid in 300ml abs. Ether läßt man unter Rühren die Lösung von etwa 0,46mol des jeweiligen Esters in 300ml abs. Ether so zulaufen, daß das Gemisch schwach siedet. Nach Beendigung erwärmt man noch eine Stunde unter Rückflußtemperatur und zersetzt daraufhin unter Eiskühlung tropfenweise mit Wasser. Nach Auflösung des Niederschlags durch Zugabe von 2N Schwefelsäure wird die wässrige Phase dreimal ausgeethert. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet die Etherextrakte über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert bzw. kristallisiert.

2-(4-Methoxyphenyl)-ethanol 20b

Aus 98gr (0,54mol) 4-Methoxyphenylelessigsäuremethylester in 350ml abs. Ether; 11,2gr (0,29mol) LiAlH_4 in 350ml abs. Ether

Ausbeute: 82gr (99,1% d. Th.)

Fp: 27°C

Lit.: Fp: 28°C

(Beil, 6, III, S.4571)

2-(3-Methoxyphenyl)-ethanol 20c

Aus 72,5gr (0,37mol) 3-Methoxyphenylelessigsäureethylester in 200ml abs. Ether; 7,7gr (0,20mol) LiAlH_4 in 250ml abs. Ether

Ausbeute: 53,3gr (93,8% d. Th.)

Kp₁₄: 137-139°C

Lit.: Kp₁₂: 135-137°C

(Beil, 6, III, S.887)

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethanol 20d ⁸⁸⁾

Aus 102gr (0,46mol) 3,4-Dimethoxyphenylessigsäure-ethylester in 300ml abs. Ether; 9,6gr (0,25mol) LiAlH_4 in 300ml abs. Ether

Ausbeute: 74,0gr (89,3% d.Th.)

Fp: 45°C (nicht umkristallisiert) Lit.: Fp: 44-45°C

Fp: 44,5-46°C

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phenethylbromide 25b-d (analog Lit. 16)

Man tropft zu ca. 0,4mol des jeweiligen Alkohols in 250ml trockenem Benzol unter Rühren, Eiskühlung und Feuchtheitsausschluß innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 39,7gr (0,13mol + 10%) frisch destilliertem Phosphortribromid in 100ml abs. Benzol, läßt anschließend 30 Minuten weiterrühren, entfernt dann das Eisbad und beläßt 14 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf 400ml Eis/Wasser gegossen, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte wäscht man nacheinander je zweimal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Anschließend wird abermals dreimal mit Wasser gewaschen (Wasserphase muß neutral sein), trocknet über Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und destilliert.

2-(4-Methoxyphenyl)-ethylbromid 25b ⁸⁹⁾

Aus 80,0gr (0,52 mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-ethanol in 300ml abs. Benzol; 51,6gr (0,19mol) PBr_3 in 120ml abs. Benzol

Ausbeute: 77,5gr (68,5% d.Th.)

Kp_{0,15}: 86°C

Lit.: Kp_{0,15}: 63°C

Kp₂₂: 147-149°C

2-(3-Methoxyphenyl)-ethylbromid 25c

Aus 52,1gr (0,34mol) 2-(3-Methoxyphenyl)-ethanol in 200ml trockenem Benzol; 33,8gr (0,12mol) PBr_3 in 80ml abs. Benzol

Ausbeute: 40,5gr (54,9% d.Th.)

$\text{Kp}_{0,18-0,20}$: 92-96°C

Lit.: Kp_{12} : 138°C

$\text{Kp}_{0,04}$: 71°C

(Beil, 6, III, S.1662)

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylbromid 25d⁸⁸⁾

Aus 73,0gr (0,40mol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethanol in 250ml abs. Benzol; 39,7gr (0,14mol) PBr_3 in 100ml trockenem Benzol

Ausbeute: 50,2gr (51,1% d.Th.)

$\text{Kp}_{0,75}$: 144-146°C

Lit.: $\text{Kp}_{0,4}$: 116-120°C

$\text{Kp}_{0,1}$: 110°C

4-Cyano-3-methyl-pyridin 7a¹⁵⁾

30,0gr 3-Picolin N-oxid (275mmol) werden mit 100ml Ethyliodid 16 Stunden gerührt. Zum Reaktionsgemisch gibt man 300ml Wasser, trennt die wässrige Phase ab und wäscht sie mit Ether. Die Wasserphase wird nun auf 50°C erwärmt, über einen Zeitraum von einer Stunde mit 35g Kaliumcyanid (538mmol) in 90 ml Wasser versetzt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung wird mehrmals mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird destilliert. Um ein Erstarren der Substanz zu vermeiden, muß während der Destillation die Destillationsapparatur mit einem Föhn gewärmt werden.

Ausbeute: 16,0gr (49,3% d.Th.) Lit.: 60% Ausbeute
Kp₁₃: 90-93°C Kp₁₄: 90-100°C

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,80-8,60 (d und s überlagert, 2H,
α-Pyridinprotonen)
7,55 (d, J=5Hz, 1H, β-Pyridinproton)
2,57 (s, 3H, Methylgruppe)

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl-triphenylphosphonium-
bromid 18

28,3gr Triphenylphosphin (107,8mmol) und 26,5gr Alkylbromid (108 mmol) 25d werden in einem Rundkolben 12 Stunden auf 140°C erwärmt. Nach Abkühlung auf 70°C wird 150ml trockenes Benzol zugesetzt, eine Stunde zum Sieden erhitzt und daraufhin die überstehende Benzolphase verworfen. Dieser Vorgang wird noch einmal wiederholt. Der auf Raumtemperatur abgekühlte Rückstand wird in 200ml Dichlormethan gelöst und mit Ether quantitativ ausgefällt. Die letzten Lösungsmittelreste werden im Vakuum entfernt, wobei eine hellgelbe, xerosolartige, feste Masse zurückbleibt, die fest an der Kolbenwand klebt. Das mit einem Spatel abgekratzte Produkt wird in einem Mörser pulverisiert und fünf Stunden in einer Trockenpistole bei 50°C getrocknet.

Das isolierte Phosphoniumsalz ist rein genug zur Weiterverarbeitung.

Ausbeute: 47,0gr (85,6% d.Th.), hellgelbes Pulver
Fp: 60-63°C (aus dem hellgelben Pulver wird eine viskose, klare Masse, die an der Wand der Schmelzpunktskapillare haftet)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Ketone
26a-c, 26e-f, 22

Ca. 150 mmol (3,65 g) Magnesium werden in etwa 15ml Ether suspendiert. Dazu gibt man 5% des Alkylbromids und startet die Reaktion gegebenenfalls durch Erwärmen der etherischen Lösung. Die restliche Menge der insgesamt 130 mmol Alkylhalogenid werden in 60 ml absolutem Ether so zugetropft, daß die Lösung bei leichtem Sieden gehalten wird.

Nach Beendigung des Zutropfens wird noch eine Stunde auf einem 40°C warmen Ölbad erhitzt.

Das pro 100 mmol in 70 ml absolutem Ether gelöste Nitril wird zu der nochmals mit 75 ml abs. Ether verdünnten Grignard-Lösung getropft. Beim Eintauchen bildet sich schlagartig ein gelber bis gelblich-brauner Niederschlag. Es wird nun solange langsam Nitrillösung eingetropft, bis die gelbe Fällung ausbleibt. Nachdem drei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt wurde, erwärmt man noch zwei Stunden auf 40°C. Daran angeschlossen wird ein Gilman-Test¹⁹⁾, um zu kontrollieren, ob alles Grignard-Reagenz verbraucht ist. Wenn dies nicht der Fall ist, kann weitere Nitrillösung zugetropft werden, ansonsten wird der Ansatz aufgearbeitet. Die Menge des eingesetzten Nitrils bewegt sich im Bereich von 67-85% der Theorie.

Achtung: Ein größerer Nitrilüberschuß ist in jedem Falle zu vermeiden, da ansonsten bei der Hochvakuumdestillation Schwierigkeiten auftreten (Vakuum fällt ab).

Aufarbeitung:

Es wird mit etwa 300 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, der Ether abgetrennt und die Wasserphase noch dreimal mit Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand so weit wie möglich in 2N Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Nach dreimaligem Waschen mit Ether wird mit 2N Natronlauge alkalisiert und abermals mit Ether dreimal extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es bleibt ein braunes Öl zurück, das destilliert oder über eine Kieselgelsäule gereinigt wird.

1-[4-(3-Methyl-pyridyl)]-3-phenyl-1-propanon 26e

Ansatzgröße: 11,6 g Alkylbromid (62,7 mmol) 25a

1,75 g Mg (72,0 mmol)

6,3 g Nitril (53,3 mmol) 17a

Ausbeute: 9,6 g hellgelbes Öl (80,0%,bezogen auf eingesetztes Nitril)

Kp_{0,1}: 131°C

n_D²⁰: 1,5702

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt werden (Fl. 3)

Auftragemenge: 500 mg Rohprodukt

ca. 460 mg reines Produkt isoliert (81,5%)

DC: Rf= 0,50 (Fl. 3)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm⁻¹ (CH Valenzschwingungen)

1690 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingungen)

Massenspektrum: $C_{15}H_{15}NO$ MG: 225,2

$M^+ = 225$

1H -NMR:

δ (ppm) = 8,43-8,66 (d und s überlagert, 2 H, 2- u. 6-Pyr.)
7,15-7,40 (d und s überlagert, 6 H, Aromat und
5-Pyr.)
2,75-3,45 (zentriertes m, 4 H)
2,35 (s, 3 H, $-CH_3$)

CHN-Analyse: $C_{15}H_{15}NO$ MG: 225,28

ber.: C: 79,97	H: 6,71	N: 6,21
gef.: C: 79,64	H: 6,70	N: 6,50

Hydrobromid, weiße Kristalle

Fp: 136-137°C (Ethylacetat)

$C_{15}H_{16}NOBr$ MG: 306,20

ber.: C: 58,84	H: 5,27	N: 4,57
gef.: C: 58,84	H: 5,24	N: 4,78

1-(4-Pyridyl)-3-phenyl-1-propanon²⁰ 26a

Ansatzgröße: 24,0 g Alkylbromid (130 mmol) 25a

3,7 g Mg (152 mmol)

10,0 g Nitril (96 mmol) 17b

Ausbeute: 16,0 g hellgelbes Öl (78,9% bezogen auf eingesetztes
Nitril)

Kp_{0,06}: 123°C

Lit.: Kp₂₀: 213°C

Fp: 49°C (Ether/Pentan), farblose, fast klare Kristalle
kleinere Mengen werden säulenchromatographisch gereinigt
(Fl. 1)

Auftragmenge: 600 mg Rohprodukt

ca. 500 mg reines Produkt erhalten (73,3%)

DC: Rf= 0,30 (Fl. 1)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)

1695 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingungen)

Massenspektrum: C₁₄H₁₃NO MG: 211,2

M⁺=211

¹H-NMR:

δ(ppm)= 8,85	(dd, J=5/2 Hz, 2 H, α-Pyr.)
7,73	(d/d, J=5/2 Hz, 2 H, β-Pyr.)
7,28	(s, 5 H, Aromat)
2,85-3,50	(zentriertes m, 4 H)

CHN-Analyse: C₁₄H₁₃NO MG: 211,26

ber.: C: 79,59 H: 6,20 N: 6,63

gef.: C: 79,81 H: 6,29 N: 6,64

1-(4-Pyridyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-propanon²¹⁾ 26b

Ansatzgröße: 28,0 g Alkylbromid (130 mmol) 25b

3,7 g Mg (152 mmol)

10,8 g Nitril (103,8 mmol) 17b

Ausbeute: 18,2 g hellgelbes Öl (72,8% bezogen auf eingesetztes Nitril)

Kp_{0,006}: 143°C

Lit.: Kp: keine Angaben

Fp: 52°C, hellgelbe Kristalle, nicht umkristallisiert
kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt werden (Fl. 3)

Auftragemenge: 500 mg Rohprodukt

ca. 450 mg reines Produkt erhalten (69,8%)

DC: Rf= 0,48 (Fl. 3)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)

1690 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingungen)

1250 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingungen in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₁₅H₁₅NO₂ MG: 241,2

M⁺= 241

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,45 (dd, 2 H, J=5/2 Hz, 2-, 6-Pyridinprot.,
Dacheffekt)

7,68 (dd, 2 H, J=5/2 Hz, 3-, 5-Pyridinprot.,
Dacheffekt)

6,75-7,25 (AA'BB'-System, 4 H, aromatisch)

3,75 (s, 3 H, OCH₃)

2,70-3,40 (zentriertes m, 4 H)

1-(4-Pyridyl)-3-(3-methoxyphenyl)-1-propanon 26c

Ansatzgröße: 24,0 g Alkylbromid (111,6 mmol) 25c

3,2 g Mg (131,6 mmol)

9,3 g Nitril (89,4 mmol) 17b

Ausbeute: 15,2 g gelbes, zähes Öl (70,5% bezogen auf eingesetztes Nitril),

Kp_{0,08}: 158°C

Fp: 37°C, hellgelbe Kristalle, konnte nicht umkristallisiert werden

DC: Rf= 0,43 (Fl. 2)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)

1695 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingung)

1550-1610 cm⁻¹ (C=C-Valenzschwingungen)

1260 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingung in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₁₅H₁₅NO₂ MG: 241,2

M⁺=241

¹H-NMR:

δ (ppm)=8,82 (dd, 2 H, J=5/2 Hz, 2-, 6-Pyridinprot.)

7,71 (dd, 2 H, J=5/2 Hz, 3-, 5-Pyridinprot.)

6,65-7,60 (m, 4 H, Aromat)

3,75 (s, 3 H, OCH₃)

2,80-3,45 (zentriertes m, 4 H)

CHN-Analyse: Hydrobromid, gelbliche, klare Kristalle

Fp: 168°C (Ethanol)

C₁₅H₁₆NO₂Br MG: 322,19

ber.: C: 55,92 H: 5,00 N: 4,35

gef.: C: 55,89 H: 5,05 N: 4,30

1-(4-Pyridyl)-4-phenyl-1-butanon 26f

Ansatzgröße: 30,0 g Alkylbromid (150,7 mmol) 25f
4,2 g Mg (172,8 mmol)
10,5 g Nitril (100,9 mmol) 17b

Ausbeute: 17,5 g (77,1% bezogen auf eingesetztes Nitril)

Kp_{0,02}: 125-128°C

Fp: 49,5°C, weiße Kristalle, nicht umkristallisiert

DC: Rf= 0,34 (Fl. 3)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)
1690 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingung)
1540-1600 cm⁻¹ (C=C Valenzschwingungen)

Massenspektrum: C₁₅H₁₅NO MG: 225,2
M⁺=225

¹H-NMR:

δ (ppm)=8,85 (dd, 2 H, J=5/2 Hz, 2-, 6-Pyridin-
protonen, Dacheffekt)
7,71 (dd, 2 H, J=5/2 Hz, 3-, 5-Pyridin-
protonen, Dacheffekt)
7,26 (s, 5 H, Aromat)
2,50-3,15 (m, 4 H)
1,70-2,35 (m, 2 H)

CHN-Analyse: C₁₅H₁₅NO MG: 225,28
ber.: C: 79,97 H: 6,71 N: 6,22
gef.: C: 79,92 H: 6,67 N: 6,06

Hydrochlorid, weiße Kristalle

C₁₅H₁₆NOCl MG: 261,74

Fp: 147,5°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 68,83 H: 6,16 N: 5,35
gef.: C: 68,84 H: 6,03 N: 5,18

1-(3-Pyridyl)-3-phenyl-1-propanon²²⁾22

Ansatzgröße: 25,0 g Alkylbromid (135 mmol) 25a
3,7 g Mg (152 mmol)
10,2 g Nitril (98 mmol) 2f

Ausbeute: 12,4 g, hellgelbes Öl (59,9% bezogen auf
eingesetztes Nitril)

Kp_{0,075}: 146-148°C

Lit.: Kp_{2,5-3,5}: 154-163°C

n_D²⁰: 1,5798

kleinere Mengen werden säulenchromatographisch ger. (Fl. 1)

Auftragemenge: 600 mg Rohprodukt

ca. 550 mg reines Produkt isoliert (66,8%)

DC: Rf= 0,49 (Fl. 1)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm⁻¹ (CH Valenzschwingungen)
1690 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingung)
1550-1600 cm⁻¹ (C=C Valenzschwingungen)

Massenspektrum: C₁₄H₁₃NO MG: 211,2
M⁺=221

¹H-NMR:

δ (ppm)=9,18 (d, 1 H, J=2 Hz, 2-Pyridinprot.)
8,79 (dd, 1 H, J= 5/2 Hz, 6-Pyr.)
8,10-8,35 (m, 1 H, 4-Pyridinproton)
7,20-7,55 (s und d überlagert, 6 H,
bei 7,47 d, 5-Pyr.,
bei 7,29 s, Aromat)
2,85-3,35 (zentriertes m, 4 H)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Huang-Minlon-Reduktion
der Ketone 26a-c, 26e, 26f, 22 zu 30a-c, 30e, 30f, 31

Zu ca. 50 mmol Keton gibt man 9,6g 80%-ige Hydrazinhydratlösung und 11,3g (202 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid in einen 250 ml Rundkolben. Diese Mischung suspendiert man in 56 ml Triethylenglycol und erwärmt zwei Stunden auf 120°C. Danach wird jeweils zwei Stunden auf 160°C und 195°C erhitzt, wobei das Reaktionsgemisch zwischen 140 und 160°C kräftig zu schäumen beginnt.

Aufarbeitung:

Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 450 ml Wasser verdünnt und viermal mit je 80 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende braune Öl kann im Hochvakuum destilliert oder über eine Kieselgelsäule gereinigt werden.

3-Methyl-4(3-phenylpropyl)-pyridin 30e

Ansatzgröße: 4,0 g Keton (17,7 mmol) 26e
3,4 g 80% Hydrazinhydratlösung
4,0 g KOH

Ausbeute: 3,1 g, klares, farbloses Öl (82,7%)

Kp_{0,02}: 106°C

n_D¹⁶: 1,5643

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt werden

Auftragemenge: 500 mg Rohprodukt (Fl. 3)

ca. 450 mg reines Produkt isoliert (84%)

DC: Rf= 0,32 (Fl. 3)

IR: 3000-3100 cm^{-1} (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm^{-1} (CH-Valenzschwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$ MG: 211,3
 $\text{M}^+=211$
120 (M^+-91 , $\text{CH}_2\text{-Ar}$)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm)=8,25-8,45 (d und s überlagert, 2 H, 2-, 6-Pyr.)
6,98 (d, $J=5$ Hz, 1 H, 5-Pyr.)
7,23 (s, 5 H, Aromat)
2,68 (t, $J=7$ Hz, 4 H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Pyr.}$)
2,12 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)
1,50-2,06 (m, 2 H, $\text{Pyr-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$)

CHN-Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$ MG: 211,30
ber.: C: 85,26 H: 8,11 N: 6,63
gef.: C: 85,05 H: 8,09 N: 6,82

4-(3-Phenylpropyl)-pyridin ^{20,27,29}30a

Ansatzgröße: 9,5 g Keton (45,0 mmol) 26a
8,7 g 80% Hydrazinhydrat
10,1 g KOH

Ausbeute: 7,9 g, klares, farbloses Öl (88,1%)
 $\text{Kp}_{0,06}$: 102-104°C Lit.: Kp_4 : 149-149,5°C

n_D^{20} : 1,5620 n_D^{20} : 1,5627

DC: Rf= 0.60 (Fl.3)

IR: 3000-3100 cm^{-1} (Aryl-H valenzschwingungen)
2800-3000 cm^{-1} (CH-Valenzschwingungen)

Massenspektrum: $C_{14}H_{15}N$ MG: 197,2
 $M^+ = 197$

1H -NMR:

δ (ppm) = 8,54 (dd, $J=5/2$ Hz, 2 H, α -Pyr., Dacheffekt)
7,04 (dd, $J=5/2$ Hz, 2 H, β -Pyr., Dacheffekt)
7,26 (s, 5 H, Aromat)
2,30-2,80 (m, 4 H, Pyr- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -Ar)
1,50-2,30 (m, 2 H, Pyr- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -Ar)

4-[3-(4-Methoxyphenyl)-propyl]-pyridin³⁰⁾ 30b

Ansatzgröße: 8,1 g Keton (33,6 mmol) 26b
6,5 g 80% Hydrazinhydrat
7,6 g KOH

Ausbeute: 5,9 g, klares, farbloses Öl (77,3%)

Kp_{0,06}: 131°C Lit.: Kp₁₀: 210°C

kleinere Mengen werden säulenchromatographisch ger. (Fl. 3)

Auftragmenge: 500 mg Rohprodukt

ca. 450 mg reines Produkt isoliert (75,8%)

DC: Rf= 0,40 (Fl. 3)

IR: 3000-3100 cm^{-1} (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm^{-1} (CH-Valenzschwingungen)
1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung in
Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: $C_{15}H_{17}NO$ MG: 227,3
 $M^+ = 227$

¹H-NMR:

δ (ppm) = 8,55 (d, J=5 Hz, 2 H, α -Pyr.)
6,7-7,3 (AA'BB'-System und d überlagert,
6 H, Aromat und β -Pyr.)
3,73 (s, 3 H, OCH₃)
2,3-2,75 (m, 4 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)
1,55-2,20 (m, 2 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

4-[3-(3-Methoxyphenyl)-propyl]-pyridin 30c

Ansatzgröße: 16,9 g Keton (70,1 mmol) **26c**
13,5 g 80% Hydrazinhydratlösung
15,9 g KOH

Ausbeute: 14,0 g, farbloses Öl (87,9%)

Kp_{0,1}: 129°C

n_D^{27} : 1,5573

kleinere Mengen können säulenchromatographisch ger. werden
(Fl. 3)

Auftragemenge: 600 mg

ca. 550 mg reines Produkt erhalten (85,2%)

DC: Rf= 0,35 (Fl. 3)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)
1550-1600 cm⁻¹ (C=C Valenzschwingungen)
1260 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingungen in
Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₁₅H₁₇NO MG: 227,3
M⁺=227

CHN-Analyse: C₁₅H₁₇NO MG: 227,30

ber.: C: 79,26	H: 7,54	N: 6,16
gef.: C: 79,05	H: 7,52	N: 6,39

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm)=8,59 (d, 2 H, $J=5$ Hz, unscharf, 2-,6-Pyr.)
 6,65-7,42 (m, überlagerte Signale, 6 H, darunter
 bei 7,13: dd, $J=5/2$ Hz, 3-,5-Pyr.)
 3,78 (s, 3 H, OCH_3)
 2,30-2,90 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
 1,60-2,25 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

4-(4-Phenylbutyl)-pyridin²⁷⁾30f

Ansatzgröße: 7,4 g Keton (32,8 mmol) 26f

6,3 g 80% Hydrazinhydratlösung

7,4 g KOH

Ausbeute (roh): 6,5 g, hellgelbes Öl (82,3%)

größere Mengen werden roh weiterverarbeitet

Fp: 46,5°C, hellgelbe Kristalle, nicht umkristallisiert

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt
 werden (Fl. 4) Lit.: Fp.: 47-49°C

Auftragmenge: 600 mg

ca. 550 mg reines Produkt isoliert (86,3%)

DC: Rf=0,45 (Fl. 4)

IR: 3000-3100 cm^{-1} (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm^{-1} (CH-Valenzschwingungen)

1550-1600 cm^{-1} (C=C Valenzschwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$ MG: 211,3

$\text{M}^+=211$

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm)=8,51 (d, 2H, $J=5$ Hz, α -Pyr.)
 7,00-7,30 (d und s überlagert, 7 H, darunter
 bei 7,07: d, $J=5$ Hz, β -Pyr.
 bei 7,23: s, Aromat)
 2,30-2,85 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
 1,40-1,85 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

3-(3-Phenylpropyl)-pyridin²²3)

Ansatzgröße: 9,5 g Keton (45,0 mmol) 22

8,7 g 80% Hydrazinhydratlösung

10,2 g KOH

Ausbeute: 7,8 g, klares, farbloses Öl (87,9%)

Kp₁: 130°C

Lit.: Kp₃: 133,5-140°C

n_D²⁶: 1,5578

n_D²⁰: 1,5634

kleinere Mengen werden säulenchromatographisch ger. (Fl. 1)

Auftragemenge: 600 mg Rohprodukt

ca. 550 mg reines Produkt isoliert (87,5%)

DC: Rf= 0,35 (Fl. 1)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)

1550-1610 cm⁻¹ (C=C Valenzschwingungen)

Massenspektrum: C₁₄H₁₅N MG: 197,2

M⁺=197

106 (M⁺-91, CH₂-Ph)

¹H-NMR:

δ (ppm)=8,40-8,60 (m, 2 H, 2-,6-Pyridinprotonen)

7,00-7,65 (m, 7 H, überlagerte Signale,
3-,5-Pyridinprotonen, darunter
bei 7,27: s, Aromat)

2,40-2,90 (m, 4 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

1,60-2,30 (m, 2 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-propenyl]-pyridin 23

30,0 g Phosphoniumbromid **18** (59,1 mmol) und 6,3 g (58,8 mmol) frisch destillierter Pyridin-4-aldehyd werden bei 60-70°C in 200 ml trockenem t-Butanol gelöst. Unter Stickstoff-begasung setzt man portionsweise über 15 Min. insgesamt 6,8 g Kalium-t-butylat (60,6 mmol) zu und beläßt das Reaktionsgemisch noch 12 Stunden bei 60°C. Anschließend zieht man den Alkohol am Rotationsverdampfer ab, versetzt den Rückstand mit 300-400 ml 2N Salzsäure und wäscht fünfmal mit je 80 ml Ether.

Nach Alkalisierung der Wasserphase mit 6N NaOH wird abermals dreimal mit je 80 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und das anfallende zähe, gelbe Öl wird vor der Weiterverarbeitung destilliert bzw. säulenchromatographisch gereinigt bei kleinen Ansätzen (Fl. 6).

Ausbeute: 10,1 g, gelbes Öl (66,9%)

Kp_{0,2-0,3}: 180-185°C

n_D¹⁹: 1,6050

DC: Rf=0,51 und 0,43 (cis/trans), Fl. 6

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)

1260 cm⁻¹ und 1240 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingungen in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₁₆H₁₇NO₂ MG: 255,3

M⁺=255

240 (M⁺-15, CH₃)

224 (M⁺-31, OCH₃)

¹H-NMR:

δ (ppm) = 8,50-8,73 (m, 2 H, 2-, 6-Pyridinprotonen)
7,27 (dd, J=5/2 Hz, 3-, 5-Pyridinprot.)
5,85-7,05 (m, 5 H, 3 aromatische Protonen und
2 olefinische Protonen cis/trans)
3,88 (s, 6 H, 2 OCH₃)
3,45-3,75 (M, 2 H, =CH-CH₂-Ar)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, gelbe, sternförmige Kristalle

C₁₆H₁₈NO₂Cl MG: 291,77

Fp: 171°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 65,86 H: 6,22 N: 4,80

gef.: C: 65,85 H: 6,26 N: 4,96

4-(2-Phenyl-ethenyl)-pyridin 24

Herstellung analog Lit.²⁵⁾

Ansatzgröße: 21,2 g Benzaldehyd (0,2 Mol)

18,6 g δ -Picolin (0,2 Mol)

40,8 g Acetanhydrid (0,4 Mol)

Ausbeute: 29,6 g (81,7%), Lit.²⁵⁾-Ausbeute: 92%

Fp: 130°C (Ethanol/Wasser), Fp (Lit.²⁵⁾): 129-130°C

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrierung der Olefine 23 und 24 zu 30d und 30g

800 mg Pd/C 10% in 80 ml Ethanol p.a. werden bei Normaldruck 45 Min. vorhydriert. Nach Zugabe des in 30 ml Ethanol p.a. je 40 mmol gelösten Olefins hydriert man bis keine Wasserstoffaufnahme mehr erfolgt. Die Gesamtaufnahmemenge liegt meist 5-10% über der theoretisch berechneten. Der Katalysator wird abgesaugt und der Rückstand in 100 ml 2N Salzsäure gelöst. Man wäscht zweimal mit je 50 ml Ether, alkalisiert mit 6N Natronlauge und extrahiert wiederum dreimal mit je 50 ml Ether.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Natrium-sulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird destilliert, kristallisiert oder bei kleineren Ansätzen säulenchromatographisch gereinigt.

4-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propyl]-pyridin 30d

Ansatzgröße: 10,2 g Olefin (40 mmol) 23
800 mg Pd/C 10%

Ausbeute: 9,3 g, hellgelbes Öl (90,4%)

K_{P0,05}: 145°C

n_D¹⁸: 1,5658

DC: R_f = 0,41 (Fl. 6)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)
1240 cm⁻¹, 1260 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingungen in
Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₁₆H₁₉NO₂ MG: 257,3
M⁺ = 257
242 (M⁺ - 15, CH₃)

¹H-NMR:

δ (ppm) = 8,55	(d, J = 5 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyridinprot.)
7,14	(d, J = 5 Hz, 2 H, 3-, 5-Pyridinprot.)
6,60-6,90	(m, 3 H, aromatisch)
3,87	(s, 6 H, 2x OCH ₃)
2,35-2,90	(m, 4 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)
1,65-2,25	(m, 2 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Nadeln

$C_{16}H_{20}NO_2Cl$ MG: 293,79

Fp: 119,5°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 65,41 H: 6,86 N: 4,77

gef.: C: 65,47 H: 6,79 N: 4,78

4-(2-Phenylethyl)-pyridin²⁷⁾ 30g

Ansatzgröße: 20,0 g Olefin (110,3 mmol) 24

2,1 g Pd/C 10%

Ausbeute: 18,2 g, gelbliche Kristalle (90,0%)

Fp: 71°C (Petrolether), Fp (Lit.²⁷⁾): 70-71°C

DC: Rf= 0,50 (Fl. 5)

IR: 3000-3100 cm^{-1} (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm^{-1} (CH-Valenzschwingungen)

1550-1600 cm^{-1} (C=C Valenzschwingungen)

Massenspektrum: $C_{13}H_{15}N$ MG: 183,2

$M^+ = 183$

¹H-NMR:

δ (ppm)=8,58 (dd, J=5/2 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyridinprot.)

6,90-7,40 (m, überlagerte Signale, 7 H, darunter
bei 7,10: dd, J=5/2 Hz für 3- und 5-
Pyridinprotonen)

2,90 (s, 4 H, Pyr-CH₂-CH₂-Ar)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der
Methiodide 35a-g und 36

Der Ausgangsstoff, in wenig Aceton gelöst, wird mit der angegebenen Menge Methyljodid versetzt und 60 Minuten Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches fällt das entsprechende Methiodid größtenteils aus. Etherzugabe vervollständigt die Fällung. Wurde der Ausgangsstoff in zuviel Aceton gelöst, so bleibt das Produkt nach dem Abkühlen in Lösung. Auch in diesem Fall kann durch Zusatz größerer Mengen Ether eine quantitative Ausfällung erreicht werden. Der Überstand wird dekantiert und verworfen.

Die Rohprodukte können wie angegeben aus Ethanol/Ether, Aceton/Ether, Ethanol bzw. Wasser umkristallisiert werden.

Anmerkung: 36 konnte aufgrund des niedrigen Schmelzpunktes nicht umkristallisiert werden.

35c fiel lediglich als zähes, rotbraunes Öl an, das nicht erstarrte.

Zur Borhydrid-Reduktion können in jedem Falle die sehr sauberen Rohprodukte eingesetzt werden.

1,3-Dimethyl-4-(3-Phenylpropyl)-pyridiniumiodid 35e

Ansatzgröße: 3,0 g Ausgangsstoff (14,2 mmol) 30e
4,5 g Methyljodid

Ausbeute (roh): 4,85 g, gelbe Kristalle (96,6%)

Fp: 110,5°C (Ethanol/Ether)

111°C (H₂O, nur ca. 30% Ausbeute bei Umkristallis.)
hellgelbe Kristalle

¹H-NMR: (in CD₃OD)

δ (ppm)=8,40-8,60 (d und s überlagert, 2 H, 2-, 6-Pyr.)

7,78 (d, J=7 Hz, 1 H, 5-Pyridinproton)

7,33 (s, 5 H, aromatisch)

4,30 (s, 3 H, N-CH₃)

2,50-3,10 (m, 4 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)
1,60-2,45 (m, überlagerte Signale, 5 H,
darunter bei: 2,37 s für R-CH₃)

CHN-Analyse: C₁₆H₂₀NI MG: 353,24
ber.: C: 54,40 H: 5,71 N: 3,97
gef.: C: 54,38 H: 5,71 N: 3,98

1-Methyl-4(3-phenylpropyl)-pyridiniumiodid 35a

Ansatzgröße: 6,0 g Ausgangsstoff (30,4 mmol) 30a
9 g Methyliodid

Ausbeute (roh): 9,6 g, hellgelbe, längliche Krist. (92,9%)
Fp: 104°C (Aceton/Ether)

¹H-NMR:

δ (ppm)=9,25 (d, J=7 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyr., Dacheffekt)
7,88 (d, J=7 Hz, 2 H, 3-, 5-Pyr., Dacheffekt)
7,29 (s, 5 H, aromatisch)
4,63 (s, 3 H, N-CH₃)
2,50-3,10 (m, 4 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)
1,80-2,40 (m, 2 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

CHN-Analyse: C₁₅H₁₈NI MG: 339,21
ber.: C: 53,11 H: 5,35 N: 4,13
gef.: C: 53,28 H: 5,39 N: 3,92

1-Methyl-4-[3-(4-methoxyphenyl)-propyl]pyridiniumiodid 35b

Ansatzgröße: 5,5 g Ausgangsstoff (24,2 mmol) 30b
8,2 g Methyliodid

Ausbeute (roh): 8,0 g, gelbbraune Kristalle (89,4%)
Fp: 118°C (Ethanol/Ether)

¹H-NMR:

δ (ppm) = 9,28	(d, J=7 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyr., Dacheffekt)
7,92	(d, J=7 Hz, 2 H, 3-, 5-Pyr., Dacheffekt)
6,80-7,23	(AA'BB'-System, 4 H, aromatisch)
4,63	(s, 3 H, N-CH ₃)
3,81	(s, 3 H, OCH ₃)
2,40-3,15	(m, 4 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)
1,70-2,30	(m, 2 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)

CHN-Analyse: C₁₆H₂₀NOI MG: 369,24

ber.: C: 52,05 H: 5,46 N: 3,79

gef.: C: 51,81 H: 5,45 N: 3,97

1-Methyl-4-[3-(3-methoxyphenyl)-propyl]pyridiniumiodid 35c

Ansatzgröße: 10,0 g Ausgangsstoff (44,0 mmol) 30c

15 g Methyljodid

Ausbeute (roh): 16,1 g, rotbraunes Öl (99,0%)

Öl konnte nicht kristallisiert werden

¹H-NMR:

δ (ppm) = 9,16	(d, J=7 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyr., Dacheffekt)
7,88	(d, J=7 Hz, 2 H, 3-, 5-Pyr., Dacheffekt)
6,70-7,50	(m, 4 H, aromatisch)
4,60	(s, 3 H, N-CH ₃)
3,81	(s, 3 H, OCH ₃)
2,45-3,15	(m, 4 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)
1,70-2,30	(m, 2 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)

1-Methyl-4-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]pyridiniumiodid 35d

Ansatzgröße: 9,0 g Ausgangsstoff (35,0 mmol) 30d

9 g Methyljodid

Ausbeute (roh): 13,5 g, weiße, dünne, lange Nadeln (96,6%)
 Fp: 160,5°C (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 9,28	(d, J=7 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyr., Dacheffekt)
7,96	(d, J=7 Hz, 2 H, 3-, 5-Pyr., Dacheffekt)
7,17	(s verbreitert, 3 H, aromatisch)
4,65	(s, 3 H, N-CH ₃)
3,92 und 3,89	(zwei s überlagert, 6 H, 2x OCH ₃)
2,50-3,15	(m, 4 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)
1,75-2,33	(m, 2 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)

CHN-Analyse: C₁₇H₂₂NO₂I MG: 399,27

ber.: C: 51,14 H: 5,55 N: 3,51

gef.: C: 51,23 H: 5,48 N: 3,62

1-Methyl-4-(phenylbutyl)-pyridiniumiodid 35f

Ansatzgröße: 20 g Ausgangsstoff (94,7 mmol) 30f
 25 g Methyljodid

Ausbeute (roh): 32,8 g, hellgelbe Plättchen (98,0%)
 Fp: 85,5°C (Ethanol/Ether)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 9,28	(d, J=7 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyr., Dacheffekt)
7,88	(d, J=7 Hz, 2 H, 3-, 5-Pyr., Dacheffekt)
7,28	(s, 5 H, aromatisch)
4,63	(s, 3 H, N-CH ₃)
2,40-3,15	(m, 4 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)
1,50-1,95	(m, 4 H, Pyr-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Ar)

CHN-Analyse: C₁₆H₂₀NI MG: 353,24

ber.: C: 54,40 H: 5,71 N: 3,97

gef.: C: 54,30 H: 5,73 N: 4,05

1-Methyl-4-(2-phenylethyl)-pyridiniumiodid 35 g

Ansatzgröße: 16,0 g Ausgangsstoff (87,4 mmol) 30 g
16,0 g Methyljodid

Ausbeute (roh): 28,4 g (quantit.), hellgelbe Kristalle
Fp: 143°C (Ethanol/Ether)

¹H-NMR:

δ(ppm)=9,23 (d, J=7 Hz, 2 H, 2-, 6-Pyr., Dacheffekt)
7,92 (d, J=7 Hz, 2 H, 3-, 5-Pyr., Dacheffekt)
7,30 (s, 5 H, aromatisch)
4,63 (s, 3 H, N-CH₃)
2,80-3,40 (zentriertes m, 4 H, Pyr-CH₂-CH₂-Ph)

CHN-Analyse: C₁₄H₁₆NI MG: 325,19

ber.: C: 51,71 H: 4,96 N: 4,31

gef.: C: 51,70 H: 4,96 N: 4,32

1-Methyl-3-(3-phenylpropyl)-pyridiniumiodid 36

Ansatzgröße: 7,0 g Ausgangsstoff (35,5 mmol) 31
7 g Methyljodid

Ausbeute (roh): 11,8 g, hellgelbe Kristalle (97,8%)
Fp.: 47°C (Umkristallisation nicht notwendig,
fällt analysenrein an)

¹H-NMR:

δ(ppm)=9,00-9,30 (s und d überlagert, 2 H, 2-, 6-Pyr.)
7,85-8,40 (m, 2 H, 4-, 5-Pyridinprotonen)
7,28 (s, 5 H, aromatisch)
4,60 (s, 3 H, N-CH₃)
2,55-3,15 (m, 4 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)
1,75-2,35 (m, 2 H, Pyr-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

CHN-Analyse: $C_{15}H_{18}NI$ MG: 339,21
ber.: C: 53,11 H: 5,35 N: 4,13
gef.: C: 52,95 H: 5,43 N: 4,20

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion der Methoiodide 35a-g und 36 mit Natriumborhydrid

16 mmol Methoiodid werden in 160 ml 95%-igem Ethanol und 160 ml 2N Natronlauge gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren tropft man eine Lösung von 43,1 mmol (1,63 g) Natriumborhydrid in 20 ml 1 N Natronlauge langsam zu. Zwei Stunden bei Eiskühlung und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur wird noch gerührt.

Aufarbeitung:

Nach vorsichtiger Vernichtung des überschüssigen Natriumborhydrids mit 2 N Salzsäure (schäumt auf) wird mit 2 N Natronlauge alkalisiert und viermal ausgeethert. Die vereinigten Extrakte, getrocknet über Natriumsulfat, werden im Vakuum eingeeengt. Hierbei soll die Wasserbadtemperatur 40°C nicht übersteigen. Es bleiben rotbraune Öle zurück, die durch Destillation oder Säulentrennung über Kieselgel gereinigt werden. Ist eine Destillation nicht möglich, so kann bei der Weiterverarbeitung größerer Mengen das Rohprodukt eingesetzt werden.

1,3-Dimethyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 40e

Ansatzgröße: 5,7 g Methoiodid (16,1 mmol) 35e in 160 ml
Ethanol und 160 ml 2N NaOH
1,6 g $NaBH_4$ (42,1 mmol) in 20 ml 1N NaOH

Ausbeute: 3,0 g, farbloses Öl (81,1%)

$Kp_{0,12}$: 103°C

n_D^{18} : 1,5294

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt werden (Fl. 10)

Auftragemenge: 500 mg

ca. 400 mg reines Produkt isoliert (76%)

DC: Rf= 0,51 (Fl. 10)

IR: 3000-3100 cm^{-1} (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm^{-1} (CH-Valenzschwingungen)

2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$ MG: 229,3

$\text{M}^+=229$

214 (M^+-15 , CH_3)

^1H -NMR:

δ (ppm)=7,20 (s, 5 H, aromatisch)

1,50-2,90 (m, überlagerte Signale, 18 H, darunter

bei 2,27: s für N- CH_3

bei 1,55: s, verbreitert, für R- CH_3)

CHN-Analyse: Hydrobromid, schneeweiße Kristalle

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NBr}$ MG: 310,28

Fp: 120°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 61,94 H: 7,80 N: 4,51

gef.: C: 61,74 H: 7,75 N: 4,76

1-Methyl-4-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 40a

Ansatzgröße: 9,0 g Methiodid (26,5 mmol) 35a in 260 ml

Ethanol und 260 ml 2N NaOH

2,7 g NaBH_4 (71,0 mmol) in 40 ml 1 N NaOH

Ausbeute (roh): 5,5 g, hellbraunes Öl (96,3%)

wird zur Cyclisierung eingesetzt

Kp_{0,08}: 91°C, farbloses Öl, Substanz zersetzt sich teilweise bei der Destillation

n_D^{18} : 1,5298

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt werden (Fl. 10)

Auftragmenge: 500 mg

ca. 470 mg reines Produkt isoliert (90,5%), hellgelbes Öl

DC: R_f = 0,58 (Fl. 10)

IR: 3000-3100 cm^{-1} (Aryl-H Valenzschwingungen)

2800-3000 cm^{-1} (CH-Valenzschwingungen)

2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ MG: 215,3

$M^+ = 215$

^1H -NMR:

δ (ppm) = 7,22 (s, 5 H, aromatisch)
5,38 (m, 1 H, olefinische Protonen)
1,30-3,05 (m, überlagerte Signale, 15 H,
darunter bei 2,31: s, für N-CH_3)

CHN-Analyse: Methiodid, weiße Kristalle

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NI}$ MG: 357,27

Fp: 150-151°C (Aceton/Ether)

ber.: C: 53,79 H: 6,77 N: 3,92

gef.: C: 53,60 H: 6,63 N: 4,01

1-Methyl-4-[3-(4-methoxyphenyl)-propyl]-1,2,5,6-tetrahydro-
pyridin 40b

Ansatzgröße: 7,5 g Methiodid (20,3 mmol) **35b** in 200 ml
Ethanol und 200 ml 2N NaOH

2,1 g NaBH_4 (55,2 mmol) in 30 ml 1N NaOH

Ausbeute: 4,5 g, hellgelbes Öl

K_{p0,04}: 115°C

n_D²⁰: 1,5311

kleinere Mengen werden säulenchromatographisch ger. (Fl.10)

Auftragemenge: 600 mg

ca. 550 mg reines Produkt isoliert (87,3%)

DC: R_f = 0,60 (Fl. 10)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)
2600-2800 cm⁻¹ (Bohlmann-Schwingungen)
1580-1620 cm⁻¹ (C=C Valenzschwingungen)
1250 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingungen in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₁₆H₂₃NO MG: 245,3

M⁺=245

230 (M⁺-15, CH₃)

214 (M⁺-31, OCH₃)

¹H-NMR:

δ(ppm)=6,75-7,20 (AA'BB'-System, 4 H, aromatisch)
5,40 (m, 1 H, olefinisches Proton)
3,75 (s, 3 H, OCH₃)
1,35-3,05 (m, überlagerte Signale, 15 H,
darunter bei 2,30: s, für N-CH₃)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle

C₁₆H₂₄NOCl MG: 281,82

Fp: 146°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 68,19 H: 8,58 N: 4,97

gef.: C: 68,14 H: 8,50 N: 5,15

1-Methyl-4-[3-(3-methoxyphenyl)-propyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin 40c

Ansatzgröße: 6,0 g Methiodid (16,3 mmol) 35c in 160 ml
Ethanol und 160 ml 2N NaOH
1,65 g NaBH₄ (43,4 mmol) in 20 ml 1N NaOH

Ausbeute: 3,0 g, leicht gelbliches Öl (75,3%)

Kp_{0,03}: 125-130°C

N_D¹⁹: 1,5345

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt werden (Fl. 10)

Auftragemenge: 600 mg

ca. 500 mg reines Produkt isoliert (75,5%)

DC: Rf= 0,52 (Fl. 10)

IR: 3000-3100 cm⁻¹ (Aryl-H Valenzschwingungen)
2800-3000 cm⁻¹ (CH-Valenzschwingungen)
2600-2800 cm⁻¹ (Bohlmann-Schwingungen)
1550-1620 cm⁻¹ (C=C Valenzschwingungen)
1260 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingungen in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₁₆H₂₃NO MG: 245,3
M⁺=245
230 (M⁺-15, CH₃)

¹H-NMR:

δ (ppm)=6,60-7,40 (m, 4 H, aromatisch)
5,42 (m, 1 H, olefinisches Proton)
3,80 (s, 3 H, OCH₃)
1,50-3,05 (m, überlagerte Signale, 15 H,
darunter bei 2,33: s, für N-CH₃)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, kleine, weiße, büschelartig
zusammengeballte Kristalle

$C_{16}H_{24}NOCl$ MG: 281,82

Fp: 129°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 68,19 H: 8,58 N: 4,97

gef.: C: 68,44 H: 8,40 N: 4,89

1-Methyl-4-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin 40d

Ansatzgröße: 7,0 g Methoiodid (17,5mmol) **35d** in 175 ml
Ethanol und 175 ml 2N NaOH

1,8 g $NaBH_4$ (47.3mmol) in 25 ml 1N NaOH

Ausbeute: 4,0 g, klares Öl (82,8%)

KP_{0,07}: 154°C

N_D^{16} : 1,5396

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt
werden (Fl. 10)

Auftragemenge: 500 mg

ca. 450 mg reines Produkt isoliert (88,1%)

DC: Rf= 0,51 (Fl. 10)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

1260 u. 1240 cm^{-1} (C-O Valenzschwingungen in
Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: $C_{17}H_{25}NO_2$ MG: 275,3

$M^+ = 275$

260 ($M^+ - 15$, CH_3)

245 ($M^+ - 30$; CH_3, CH_3)

1H -NMR:

δ (ppm) = 6,60-7,00 (m, 3H, aromatisch)

5,41 (m, 1H, olefin. Proton)

3,88 (s, 6H, zwei OCH_3 überlagert)

1,50-3,10 (m, überlagerte Signale, 15H,
darunter bei 2,34: s, für $N-CH_3$)

CHN-Analyse: Methoiodid, weiße Kristalle

$C_{18}H_{28}NO_2I$ MG: 417,32

Fp: 102°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 51,81 H: 6,76 N: 3,36

gef.: C: 51,93 H: 6,62 N: 3,36

1-Methyl-4-(4-phenyl-butyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 40 f

Ansatzgröße: 28,6 g Methoiodid (81,0mmol) 35 f in 790 ml
Ethanol und 790 ml 2N NaOH

8,3 g $NaBH_4$ (218mmol) in 100 ml 1N NaOH

Ausbeute: 15,5 g farbloses Öl (83,5%)

Kp_{0,26}: 128-130°C

N_D²⁰: 1,5247

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt
werden (Fl. 10)

Auftragmenge: 500 mg

ca. 450 mg reines Produkt erhalten (89,0%)

DC: Rf= 0,62 (Fl. 10)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $C_{16}H_{23}N$ MG: 229,3

$M^+ = 229$

¹H-NMR:

δ (ppm) = 7,21 (s, 5H, aromatisch)
5,35 (m, 1H, olefin. Proton)
1,20-3,10 (m, überlagerte Signale, 17H,
darunter bei 2,32: s, für N-CH₃)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle

$C_{16}H_{24}NCl$ MG: 265,82

Fp: 138°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 72,30 H: 9,10 N: 5,27

gef.: C: 72,30 H: 8,97 N: 5,38

1-Methyl-4-(2-phenyl-ethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 40g

Ansatzgröße: 10,0 g Methiodid (30,7mmol) 35g in 300 ml
Ethanol und 300 ml 2N NaOH
3,15 g NaBH₄ (82,9mmol) in 40 ml 1N NaOH

Ausbeute: 5,0 g klares, farbloses Öl

Kp_{0,1}: 86-87°C

N_D²⁸: 1,5296

kleinere Mengen können säulenchromatographisch gereinigt
werden (Fl. 10)

Auftragemenge: 500 mg

450 mg reines Produkt isoliert (85,8%)

DC: Rf= 0,49 (Fl. 10)

IR: 2600-2800 cm⁻¹ (Bohlmann-Schwingungen)

¹H-NMR:

δ(ppm) = 7,23 (s, 5H, aromatisch)
5,39 (m, 1H, olefin. Proton)
1,90-3,00 (m, überlagerte Signale, 13H,
darunter bei 2,30: s, N-CH₃)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße, nadelartige Kristalle

C₁₄H₂₀NC1 MG: 237,77

Fp: 185°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 70,72 H: 8,48 N: 5,89

gef.: C: 70,90 H: 8,44 N: 5,75

Borhydrid-Reduktion von 36

Bei der Borhydrid-Reduktion von 36 entstehen die beiden
isomeren Verbindungen 41a und 41b, die über Chromatotron
getrennt werden.

Auftragemenge: 1,5 g Rohprodukt

Beschichtung : 4 mm, Kieselgel PF₂₅₄ gipshaltig (Merck)

Laufmittel: LM I $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/6\text{N NH}_3$ 50/1,0/0,1
LM II $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/6\text{N NH}_3$ 50/1,5/0,15
LM III $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/6\text{N NH}_3$ 50/2,0/0,2

Man läßt die Platte mit 50 ml LM I einlaufen, trägt die in 5 ml LM I gelöste Substanz auf und eluiert nacheinander mit 450 ml LM I, 200 ml LM II und 200 ml LM III. Die Trennung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Fraktion I : 200 mg Mischfraktion (4/a/4/b)

Fraktion II: 1,2 g reines 4/b

Die Trennung wird abermals in der beschriebenen Weise mit 1,5 g Rohprodukt durchgeführt.

Die vereinigten Mischfraktionen werden einer erneuten Chromatotronntrennung unterzogen.

Auftragemenge: 400 mg Mischfraktion

Beschichtung : 4mm, Kieselgel PF₂₅₄, gipshaltig

Laufmittel : LM I $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/6\text{N NH}_3$ 50/1,0/0,1

Man läßt die Platte mit 50 ml LM I einlaufen, trägt die in 5 ml LM I gelöste Substanz auf und eluiert mit 900 ml LM I.

Die Trennung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Fraktion I : 250 mg reines 4/a

Fraktion II : 50 mg Mischfraktion 4/a/4/b

Fraktion III: 100 mg reines 4/b

Gesamtergebnis der Trennung von 3,0 g Rohprodukt

4/a : 250 mg (ca. 8%)

Mischfraktion: 50 mg

4/b : 2500 mg (80,4%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf die eingesetzten 4,9 g Methiodid 36 .

1-Methyl-3-(3-phenyl-propyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 41b

Ansatzgröße: 4,9 g Methiodid (14,4mmol) 36 in 150 ml

Ethanol und 150 ml 2N NaOH

1,5 g NaBH_4 (39,4mmol) in 20 ml 1N NaOH

Ausbeute: 2,5 g leicht gelbliches Öl (80,4%)

Trennung über Chromatotron siehe Seite 135

N_D^{26} : 1,5268

DC: $R_f = 0,54$ (Fl. 8)

IR: $2600-2800 \text{ cm}^{-1}$ (Bohlmann-Schwingungen)

825 cm^{-1} (C-H "out of plane"-Deformationsschwing.)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ MG: 215,3

$\text{M}^+ = 215$

200 ($\text{M}^+ - 15, \text{CH}_3$)

110 ($\text{M}^+ - 105, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$)

$^1\text{H-NMR}$:

$\delta(\text{ppm}) = 7,25$ (s, 5H, aromatisch)

5,47 (m, 1H, olefin. Proton)

1,40-2,95 (m, überlagerte Signale, 15H,
darunter bei 2,34: s, N- CH_3)

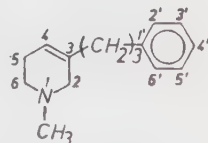
CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl}$ MG: 251,79

Fp.: $141,5^\circ\text{C}$ Ethanol/Ether)

ber.: C: 71,55 H: 8,81 N: 5,56

gef.: C: 71,57 H: 8,76 N: 5,53



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum:

Signal-Nr.	$\delta(\text{ppm})$	off-resonance	Zuordnung
1	142,06	s	C-1'
2	135,58	s	C-3
3	128,10	2 d	
4	127,94	2 d	
5	125,37	d	C-4'
6	118,55	d	C-4

7	57,37	t	
8	51,79	t	
9	45,64	q	N-CH ₃
10	35,32	t	
11	34,53	t	
12	29,11	t	
13	28,87	t	

1-Methyl-3-(3-phenyl-propyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 4/a

Ansatzgröße: 4,9 g Methiodid (14,4mmol) 36 in 150 ml
 Ethanol und 150 ml 2N NaOH
 1,5 g NaBH₄ (39,4mmol) in 20 ml 1N NaOH

Ausbeute: 250 mg leicht gelbliches Öl (8%)
 Trennung über Chromatotron siehe Seite 135

N_D²²: 1,5252

DC: Rf = 0,64 (Fl. 8)

IR: 2600-2800 cm⁻¹ (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: C₁₅H₂₁N MG: 215,3

M⁺ = 215

200 (M⁺-15, CH₃)

124 (M⁺-91, CH₂Ph)

110 (M⁺-105, CH₂CH₂Ph)

¹H-NMR:

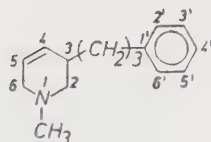
δ(ppm) = 7,25 (s, 5H, aromatisch)
 5,68 (s verbreitert, 2H, olefin. Protonen)
 1,10-3,15 (m, überlagerte Signale, 14H,
 darunter bei 2,32: s, N-CH₃)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle

C₁₅H₂₂NC1 MG: 251,79

ber.: C: 71,55 H: 8,81 N: 5,56

gef.: C: 71,56 H: 8,80 N: 5,55

 ^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	142,24	s	C-1'
2	129,49	d	C-5
3	128,16	2 d	
4	128,07	2 d	
5	125,49	d	C-4'
6	124,49	d	C-4
7	58,09	t	
8	54,55	t	
9	45,83	q	N-CH ₃
10	35,95	d od. t	
11	35,83	d od. t	
12	33,56	t	
13	28,62	t	

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung der Tetrahydro-
pyridine 40a-g, 41a, 41b zu 50a-c, 50e-h, 51, 60b-d

Methode A:

Das Borhydridprodukt wird in der zehnfachen Menge 48%-iger wässriger Bromwasserstoffsäure gelöst und zehn Stunden auf 140°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen alkalisiert man vorsichtig mit 2N-Natronlauge bei sauerstofffreien Verbindungen und mit 6N-Ammoniak bei sauerstoffhaltigen. Es wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Im Falle der sauerstofffreien Verbindungen bleiben zähe, rotbraune Öle, im Falle der sauerstoffhaltigen rötliche, xerosolartige Festsubstanzen zurück. Weitere Aufarbeitung und Reinigung erfolgt durch Destillation, Säulentrennung über Kieselgel, Kristallisation oder Chromatrontrennung.

Methode B:

Das Borhydridprodukt wird in der 10 bis 20-fachen Menge an 85%-iger Phosphorsäure gelöst.

40g wird 80 Std auf 160-165°C erhitzt.

40f wird 21 Std auf 140-150°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen alkalisiert man vorsichtig mit 6N Ammoniak und schüttelt mehrmals mit Ether aus. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Weitere Reinigung erfolgt durch Destillation bzw. Säulentrennung über Kieselgel.

Methode C:

Das Borhydridprodukt wird in der 20-fachen Menge an Polyphosphorsäure gelöst und 14 Stunden auf 150-155°C erhitzt. Anschließend alkalisiert man vorsichtig mit 6N Ammoniak, ethert mehrmals aus, trocknet die organischen Extrakte über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel am Rotavapor ab.

Der Rückstand wird destillativ oder durch Säulentrennung über Kieselgel weiter gereinigt.

Cyclisierung von 40e

Methode A; Ansatzgröße: 5,0 g Borhydridprod. (21,8mmol) 40e
50 ml 48% HBr

Bei der Cyclisierung entstehen zwei Haupt- und ein Nebenprodukt.

Gesamtrohausbeute: 4,75 g rotbraunes Öl (95%)

Gesamtausbeute nach Destillation: 3,4 g hellgelbes Öl (68%)

Kp_{0,08}: 99°C

Bei der Destillation gehen allerdings beide Hauptprodukte α/ β 50e über.

Das Cyclisierungsrohprodukt kann auch einer Wasserdampfdestillation unterworfen werden. Dabei geht neben den Hauptprodukten α -50e und β -50e auch das Nebenprodukt 52 über.
Ausbeute nach Wasserdampfdestillation: 73,3%

Trennung des Produktgemisches

1.) 550 mg Wasserdampfdestillationsprodukt werden über eine Kieselgelsäule aufgetrennt (Fl. 10), wobei sich ca. 50 mg **52** isolieren lassen. Die restlichen 500 mg, die α -**50e** und β -**50e** im Gemisch enthalten, werden über das Chromatotron weiter aufgetrennt.

Plattenbeschichtung: 4mm, Kieselgel 60 PF₂₅₄, gipshaltig
Auftragemenge: 500 mg

Laufmittel: LM I CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃ 40/2/0,2
LM II CH₂Cl₂/MeOH 7/3

Man läßt die Platte mit 50 ml LM I einlaufen, trägt dann die in 7 ml LM I gelöste Substanz auf, eluiert mit 350 ml LM I und anschließend noch mit 100 ml LM II.

Die Fraktionierung wird folgendermaßen vorgenommen:

Fraktion I : Etwa 100ml können verworfen werden, da keine Substanz enthalten.

Fraktion II : ca. 25 ml, enthält 50 mg sauberes β -**50e**

Fraktion III: ca. 135 ml, enthält ca. 220 mg Isomeren-
gemisch

Fraktion IV : ca. 175 ml, enthält 200 mg reines α -**50e**

Eine dünnschichtchromatographische Verfolgung der Trennung ist nötig, da die angegebenen Fraktionsgrößen nur als Anhaltspunkte dienen können.

Die Mischfraktion (III) kann durch zwei weitere Chromatotronentrennungen sogut wie quatitativ aufgetrennt werden.

Die 220 mg der Fraktion III enthalten: 120 mg β -**50e**
80 mg α -**50e**

Für die Auftrennung der 550 mg Wasserdampfdestillations-
produkt ergibt sich folglich: α -**50e**: 280 mg (37,7%)

β -**50e**: 170 mg (22,6%)

52 : 50 mg (6,6%)

50 mg Trennungsverlust

Die angegebenen Prozentangaben beziehen sich auf die eingesetzte Menge an Borhydridprodukt (750 mg) **40e**.

2.) α 50e konnte auch durch fraktionierte Kristallisation der Pikrate aus dem Produktgemisch isoliert werden:
1,0 g Destillationsprodukt wird mit 1,8 g wässr. Pikrinsäure in 25 ml Ethanol gelöst und 15 Minuten Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Kühlschrank 2 Std. abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und heiß in einer Lösung aus 30 ml Ethanol und 7 ml Aceton gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur saugt man den Niederschlag abermals ab, löst heiß in 20 ml Ethanol und 4 ml Aceton, läßt wiederum abkühlen und isoliert die abgeschiedene gelbe kristalline Masse. Nach nochmaliger Kristallisation aus 20 ml Ethanol und 4 ml Aceton werden die angefallenen 400 mg Pikrat in 30 ml 2N Natronlauge unter Erwärmen gelöst. Daraufhin schüttelt man dreimal mit Ether aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml 0,05N Natronlauge, trocknet sie über Natriumsulfat und rotiert das Lösungsmittel ab. Es bleiben 200 mg reines α 50e als hellgelbes Öl zurück.
200 mg = 13,6% (bezogen auf eingesetztes Bornhydridprodukt)

α -1',3'-Dimethyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H).
4'-piperidin) α 50e

Methode A: Ausbeute: 37,3% siehe Seite 141
bzw. 13,6% siehe Seite 142

N_D^{21} : 1,5496

DC: R_f = 0,19 (Fl. 17)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$ MG: 229,3
 M^+ = 229

^1H -NMR:

δ (ppm) = 6,90-7,50 (m, 4H, aromatisch)
1,45-2,95 (m, überlagerte Signale, 16H,
darunter bei 2,33: s, N-CH₃)
0,58 (d, J=6Hz, 3H, CH₃)

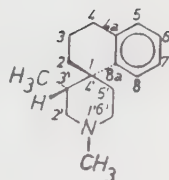
CHN-Analyse: Hydrobromid, weiße Kristalle

$C_{16}H_{24}NBr$ MG: 310,28

Fp.: 251°C (Wasser)

ber.: C: 61,94 H: 7,80 N: 4,51

gef.: C: 61,89 H: 7,74 N: 4,55



^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	143,57	s	C-8a
2	138,09	s	C-4a
3	128,58	d	C-5
4	125,88	d	
5	125,79	d	
6	124,91	d	
7	58,55	t	C-2'
8	51,55	t	C-6'
9	46,07	q	N-CH ₃
10	39,68	t	C-5'
11	39,59	d	C-3'
12	38,47	s	C-4'
13	30,80	t	
14	24,23	t	
15	19,41	t	
16	13,66	q	-CH ₃

Röntgenstrukturanalyse von: α -50e-Hydrobromid

Das Hydrobromid kristallisiert aus Wasser in farblosen, durchsichtigen, rautenförmigen Plättchen der Größenordnung 0,4 x 0,5 x 0,1 mm.

Kristalldaten: $a = 13.525$, $b = 11.173$, $c = 20.709$ Å, $\beta = 100.42^\circ$ monokline Raumgruppe $P2_1/c$ mit $z = 8$, d.h. zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit.

Dichte: $d = 1.35$ g/cm³ (Schwebemethode). Auf dem Nicolet R3m-Diffraktometer wurden mit $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung (Ni-Filter, Ω scan) 3888 unabhängige Reflexe vermessen, von denen 3550 mit $I > 3\sigma(I)$ beobachtet worden waren. Wegen des hohen Massenabsorptionskoeffizienten für $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung $\mu = 35.1$ cm⁻¹ und der plättchenartigen Kristallform wurde eine Absorptionsmessung durchgeführt und die Reflexintensität nach der empirischen Methode (Programm XEMP aus SHELXTL) auf Absorption korrigiert. Die Struktur wurde mit der Schweratommethode gelöst. Die beiden Bromlagen der zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit wurden aus einer Patterson-Synthese bestimmt. Die Positionen der Nichtwasserstoffe zeigten sich in anschließenden Zyklen von Differenzfouriersynthesen. In den folgenden isotropen und anisotropen Verfeinerungszyklen (mit Einheitsgewichten) konvergierte die Struktur bei einem R-Wert von 7,6%. Die Lagen der Wasserstoffatome wurden nicht bestimmt.

Alle Rechnungen wurden auf einer Rechenanlage NOVA 3 (Data General) unter Verwendung des Programmsystems SHELXTL 84⁹⁰⁾ durchgeführt.

Nachfolgende Tabellen zeigen die Atomabstände und Bindungswinkel der beiden zusammen kristallisierten Moleküle.

Die gesamten Daten dieser Röntgenstrukturanalyse sind beim Cambridge Crystallographic Data Center hinterlegt.

Tabelle 7

Atomabstände der Verbindung $\alpha 50e$

N-1'/C-2'	1.529; 1.518	C-5/C-4a	1.403; 1.415
N-1'/C-6'	1.520; 1.525	C-5/C-6	1.402; 1.408
N-1'/C-7'	1.537; 1.523	C-6/C-5	1.402; 1.408
C-2'/N-1'	1.529; 1.518	C-6/C-7	1.389; 1.424
C-2'/C-3'	1.541; 1.544	C-7/C-6	1.389; 1.424
C-3'/C-2'	1.541; 1.544	C-7/C-8	1.427; 1.395
C-3'/C-4'	1.556; 1.558	C-8/C-7	1.427; 1.395
C-3'/C-8'	1.571; 1.560	C-8/C-8a	1.414; 1.409
C-4'/C-3'	1.556; 1.558	C-8a/C-4'	1.553; 1.550
C-4'/C-5'	1.578; 1.560	C-8a/C-4a	1.414; 1.393
C-4'/C-2	1.554; 1.550	C-8a/C-7	1.414; 1.409
C-4'/C-8a	1.553; 1.550		
C-5'/C-4'	1.578; 1.560		
C-5'/C-6'	1.537; 1.539		
C-6'/N-1'	1.520; 1.525		
C-6'/C-5'	1.537; 1.539		
C-7'/N-1'	1.537; 1.523		
C-8'/C-3'	1.571; 1.560		
C-2/C-4'	1.554; 1.550		
C-2/C-3	1.536; 1.439		
C-3/C-2	1.536; 1.439		
C-3/C-4	1.535; 1.380		
C-4/C-3	1.535; 1.380		
C-4/C-4a	1.520; 1.543		
C-4a/C-4	1.520; 1.543		
C-4a/C-5	1.403; 1.415		
C-4a/C-8a	1.414; 1.393		

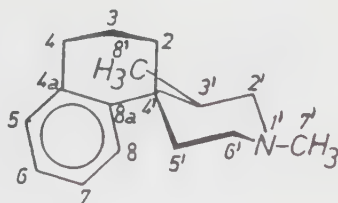


Tabelle 8

Atomwinkel der Verbindung α 50e

C-2', N-1', C-6'	110.5; 111.0
C-2', N-1', C-7'	109.5; 110.0
C-6', N-1', C-7'	111.5; 110.1
N-1', C-2', C-3'	108.0; 109.5
C-2', C-3', C-4'	112.1; 111.4
C-2', C-3', C-8'	107.0; 106.7
C-4', C-3', C-8'	113.7; 113.9
C-3', C-4', C-5'	107.0; 107.0
C-3', C-4', C-8a	109.6; 108.0
C-3', C-4', C-2	112.1; 111.7
C-5', C-4', C-2	110.4; 110.3
C-5', C-4', C-8a	105.8; 107.0
C-2, C-4', C-8a	111.7; 112.5
C-4', C-5', C-6'	111.7; 112.8
N-1', C-6', C-5'	109.1; 108.2
C-4', C-2, C-3	111.6; 116.3
C-2, C-3, C-4	108.5; 127.7
C-3, C-4, C-4a	111.3 112.1
C-4, C-4a, C-5	119.4; 116.4
C-4, C-4a, C-8a	121.1; 121.9
C-5, C-4a, C-8a	119.4; 121.7
C-4a, C-5, C-6	121.6; 119.8
C-5, C-6, C-7	119.8; 118.5
C-6, C-7, C-8	119.4; 120.6
C-7, C-8, C-8a	120.8 121.0
C-4', C-8a, C-4a	122.6; 123.3
C-4', C-8a, C-8	118.5; 118.4
C-4a, C-8a, C-8	118.9; 118.4

β -1',3'-Dimethyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H), 4'-piperidin) β 50e

Methode A: Ausbeute: 22,6% siehe Seite 141

DC: Rf= 0,25 (Fl. 17)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$ MG: 229,3

$\text{M}^+ = 229$

$^1\text{H-NMR}$: 200 ($\text{M}^+ - 29$, NCH_3)

$\delta(\text{ppm}) = 7,00-7,60$ (m, 4H, aromatisch)

1,10-3,00 (m, überlagerte Signale, 16H,
darunter bei 2,32: s, N-CH_3)

0,88 (d, $\text{J}=7\text{Hz}$, 3H, $-\text{CH}_3$)

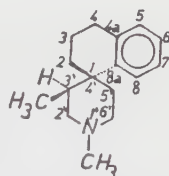
CHN-Analyse: Hydrobromid, kleine, weiße Kristalle

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NBr}$ MG: 310,28

Fp.: 246,5°C (CH_2Cl_2 /Pentan)

ber.: C: 61,94 H: 7,80 N: 4,51

gef.: C: 62,04 H: 7,61 N: 4,59



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum:

Signal-Nr.	$\delta(\text{ppm})$	off-resonance	Zuordnung
1	142,63	s	C-8a
2	137,16	s	C-4a
3	129,35	d	C-5
4	127,70	d	C-8
5	125,32	d	
6	124,26	d	
7	59,50	t	C-2'
8	51,51	t	C-6'
9	46,52	q	N-CH_3
10	37,10	s	C-4'
11	36,07	d	C-3'
12	35,12	t	C-5'
13	34,09	t	
14	29,11	t	
15	17,62	t	
16	16,18	q	$-\text{CH}_3$

1,3-Dimethyl-4-(3-phenyl-propyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin 52

Aubeute: 6,6%

Wasserdampfdestillation und Säulentrennung siehe S. 141

DC: Rf= 0,82 (Fl.10)

IR: 2650-2820 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

1665 cm^{-1} (C=C Valenzschwingung in Enaminen)

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$ MG: 229,3

$\text{M}^+ = 229$

$^1\text{H-NMR}$:

$\delta(\text{ppm}) = 7,26$ (s, 5H, aromatisch)

5,58 (s verbreitert, 1H, olefin. Proton) *

1,00-2,95 (m, überlagerte Signale, 17H,
darunter bei 2,48: s, N-CH_3
und bei 1,58: s, R-CH_3)

* berechneter Wert: 5,55, Lit. 47 S.186

Herstellung des Enaminperchlorats aus 52

50 mg Enamin 52, in 1 ml Ethanol gelöst, werden mit drei Tropfen wässr. 70%-iger Perchlorsäure versetzt. Zu dieser Lösung gibt man soviel Ether bis eine leichte Trübung auftritt. Über Nacht scheiden sich im Kühlschrank rötliche Kristalle ab.

Fp.: 92,5°C

IR: 1700 cm^{-1} (Imminium-Schwingung, C=N^+)

Feststoff suspendiert in Paraffin,
als Film zwischen NaCl-Platten

1'-Methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H),4'-piperidin 50a

Methode A:

Ansatzgröße: 4,0 g Borhydridprodukt (18,6mmol) 40a
40 ml 48% HBr

Aubeute: 3,15 g hellgelbes Öl (78,7%), Destillation

Kp_{0,08}: 96°C

Fp.: 36°C (Pentan), leicht gelbliche Plättchen

kleinere Ansätze können säulenchromatographisch gereinigt werden,

Auftragemenge: 500 mg

400 mg reines Produkt isoliert (74%)

DC: Rf = 0,48 (Fl.10)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ MG: 215,3

$\text{M}^+ = 215$

200 ($\text{M}^+ - 15, \text{CH}_3$)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 6,90-7,65 (m, 4H, aromatisch)

1,10-3,05 (m, Überlagerte Signale, 17H,
darunter bei 2,30: s, N-CH_3)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl}$ MG: 251,79

Fp.: 301°C (Ethanol)

ber.: C: 71,55 H: 8,81 N: 5,56

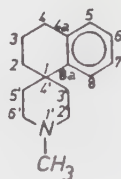
gef.: C: 71,53 H: 8,72 N: 5,69

Methoiodid, weiße Kristalle

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NI}$ MG: 357,27

ber.: C: 53,79 H: 6,77 N: 3,92

gef.: C: 53,73 H: 6,80 N: 3,95



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	144,21	s	C-8a
2	136,18	s	C-4a
3	128,16	d	C-5
4	125,88	d	C-8
5	125,16	d	C-7
6	124,49	d	C-6
7	51,04	2 t	C-2' / C-6'
8	45,77	q	N-CH_3

9	37,80	2 t	C-3'/C-5'
10	34,01	s	C-4'
11	30,17	2 t	
12	18,32	t	

7-Hydroxy-1'-methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H), 4'-piperidin)50b

Methode A:

Ansatzgröße: 5,0 g Borhydridprodukt (20,4mmol) 40b
50 g 48% HBr

Ausbeute: 3,3 g längliche, klare Kristalle (70%)

Fp.: 204°C (Ethanol)

kleinere Mengen können auch säulenchromatographisch
gereinigt werden,

Auftragmenge: 600 mg

ca. 430 mg reines Produkt isoliert (71,6%)

DC: Rf= 0,50 (Fl.11)

IR: 2200-3300 cm^{-1} (OH Valenzschwingungen, H-Brücken)
1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ MG: 231,3

$\text{M}^+ = 231$

216 ($\text{M}^+ - 15, \text{CH}_3$)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 8,80-9,50 (1H, OH, D_2O -Austausch)

6,42-7,10 (m, 3H, aromatisch,

darunter AB-System von H-5/H-6

J_{AB} , δ_A , δ_B nicht bestimmbar)

0,75-3,10 (m, überlagerte Signale, 18H,

darunter bei 2,28: s, N-CH_3)

CHN-Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$

MG: 231,33

Fp.: 204°C (Ethanol)

ber.: C: 77,88 H: 9,15 N: 6,05

gef.: C: 77,74 H: 9,28 N: 6,03

Cyclisierung von 40c zu den isomeren Produkten 50c und 50h

Bei der Cyclisierung von 40c mit Bromwasserstoffsäure entstehen die beiden isomeren Produkte 50c und 50h .

Methode A:

Ansatzgröße: 2,0 g Borhydridprodukt (8,1mmol) 40c
20 ml 48% HBr

Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches scheiden sich 1,35 g hellbrauner Feststoff ab, der abgesaugt wird. Es handelt sich um reines Hydrobromid von 50c . Aus dem Filtrat, das wie üblich mit 6N Ammoniak alkalisiert und aufgearbeitet wird, lassen sich noch 700 mg Rohprodukt isolieren, die säulenchromatographisch weiter aufgetrennt werden.

Auftragemenge: 700 mg (Fl.11)
100 mg 50c , 200 mg 50h und 300 mg Mischfraktion werden isoliert. Die Mischfraktion wird nochmals einer Säulentrennung unterworfen.

Auftragemenge: 300 mg (Fl.11)
150 mg 50c und 150 mg 50h werden isoliert.

Gesamtausbeute: 50h : 350 mg (18,5%)
50c : 1250 mg (66,3%)
1600 mg (84,8%)

Die Ausbeuten beziehen sich auf die eingesetzte Menge Cyclisierungsvorstufe 40c.

8-Hydroxy-1'-methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H), 4'-piperidin)50h

Ausbeute: 18,5% (siehe Seite 151 oben)
Fp.: 207°C (Ethanol), durchsichtige, klare Kristalle
DC: Rf= 0,42 (Fl.11)

IR: 2100-3600 cm^{-1} (OH-Valenzschwingungen, H-Brücken)
 1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung)
 730-780 cm^{-1} (1,2,3 trisubstituiertes Benzol)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ MG: 231,3
 $\text{M}^+ = 231$
 214 ($\text{M}^+ - 17$, OH)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 9,25 (s, stark verbreitert, 1H, OH, D_2O -Aust.)
 6,45-7,11 (m, 3H, aromatisch, darunter bei 7,00: angenähertes t, H-6, $J = 7\text{Hz}$)
 1,10-3,90 (m, überlagerte Signale, 17H, darunter bei 2,47: s, N- CH_3)

CHN-Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ MG: 231,33

Fp.: 207°C (Ethanol)

ber.: C: 77,88 H: 9,15 N: 6,05

gef.: C: 77,79 H: 9,00 N: 6,13

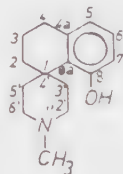
Hydrochlorid, durchsichtige Nadeln

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ MG: 267,79

Fp.: 285-286°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 67,28 H: 8,28 N: 5,23

gef.: C: 67,18 H: 8,19 N: 5,35



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	157,27	s	C-8
2	139,94	s	C-4a
3	130,28	s	C-8a
4	126,10	d	C-6
5	120,25	d	C-5
6	114,65	d	C-7
7	51,79	2 t	C-2' / C-6'
8	47,46	q	N- CH_3
9	34,86	s	C-4'

10	32,59	t
11	32,50	t
12	31,32	2 t
13	19,17	t

6-Hydroxy-1'-methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H), 4'-piperidin)50c

Ausbeute: 66,2% (siehe Seite 151)

Fp.: 156°C (Ethanol/Ether), längliche, klare Kristalle

DC: Rf= 0,50 (Fl.11)

IR: 2100-3600 cm^{-1} (OH Valenzschwingungen, H-Brücken)
 1240 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung)
 800-870 cm^{-1} (1,3,4 trisubstituiertes Benzol)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ MG: 231,3

$\text{M}^+ = 231$

216 ($\text{M}^+ - 15$, CH_3)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 6,45-7,38 (m, überlagerte Signale, 4H,
 darunter 3 aromat. Prot., H-7/H-8
 ergeben ein AB-System, $J_{AB} = 8\text{Hz}$
 $\delta_A = 7,31$, $\delta_B = 6,71$)

1,15-3,10 (m, überlagerte Signale, 17H,
 darunter bei 2,36: s, N- CH_3)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, glasklare Plättchen

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ MG: 267,79

Fp.: 310-324°C (Wasser), Zersetzung

ber.: C: 67,28 H: 8,28 N: 5,23

gef.: C: 67,51 H: 8,16 N: 5,17

Hydrobromid, weiße Kristalle

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOBr}$ MG: 312,25

Fp.: 320-340°C (Wasser), Zersetzung

ber.: C: 57,70 H: 7,10 N: 4,49

gef.: C: 57,79 H: 7,05 N: 4,46

1'-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-spiro-(5H-benzocyclohepten-
-5,4'-piperidin) 50f

Methode A:

Ansatzgröße: 1,0 g Borhydridprodukt (4,3mmol) 40 f
10 ml 48% HBr

Ausbeute: 100 mg hellgelbes Öl (10%), Säulentrenn. (Fl.10)

Methode B:

Ansatzgröße: 5,0 g Borhydridprodukt (21,8mmol) 40 f
50 g 85% H_3PO_4

Ausbeute: 2,9 g hellgelbes Öl (58%), Destillation

$K_{P_{0,25}}$: 138-139°C

n_D^{20} : 1,5247

DC: $R_f = 0,49$ (Fl.10)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $C_{16}H_{23}N$ MG: 229,3

$M^+ = 229$

1H -NMR:

δ (ppm) = 7,05-7,33 (m, 4H, aromatisch)

1,10-3,10 (m, überlagerte Signale, 19H,
darunter bei 2,27: s, N-CH₃)

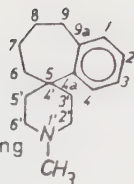
CHN-Analyse: Hydrobromid, kleine, weiße Kristalle

$C_{16}H_{24}NBr$ MG: 310,28

Fp.: 166°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 61,94 H: 7,80 N: 4,51

gef.: C: 61,87 H: 7,70 N: 4,58

 ^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	138,73	s	C-9a
2	136,94	s	C-5a
3	128,43	d	C-6 od. C-9
4	128,00	d	C-9 od. C-6
5	124,82	d	C-7 od. C-8
6	124,49	d	C-7 od. C-8
7	55,97	t	C-2' od. C-6'
8	55,88	t	C-2' od. C-6'
9	45,83	q	N-CH ₃
10	41,95	t	
11	39,16	s	C-4'
12	30,50	t	
13	28,86	t	
14	27,44	t	
15	23,87	t	
16	20,11	t	

1'-Methyl-2,3-dihydro-spiro-(1H-inden-1,4'-piperidin) 50gMethode B:

Ansatzgröße: 9,4 g Borhydridprodukt (46,7mmol) 40g

95 g 85% H_3PO_4

Ausbeute: 2,9 g farbloses Öl (30,8%), Destillation

Methode C:

Ansatzgröße: 0,9 g Borhydridprodukt (4,4mmol) 40g

18 g Polyphosphorsäure

Ausbeute: 250 mg hellgelbes Öl (27,7%), Säulentrennung (Fl.10)

 $K_{p0,25}$: 96-98°C n_D^{14} : 1,5477

Substanz kristallisiert im Kühlschrank, ist aber bei Raumtemperatur wieder flüssig.

DC: Rf= 0,45 (Fl.10)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$ MG: 201,3

$\text{M}^+ = 201$

186 ($\text{M}^+ - 15$, CH_3)

^1H -NMR:

$\delta(\text{ppm}) = 7,21$ (s, 4H, aromatisch)

1,20-3,10 (m, überlagerte Signale, 15H,
darunter bei 2,32: s, N-CH_3)

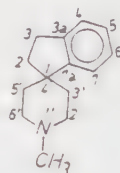
CHN-Analyse: Hydrochlorid, glasklare Oktaeder

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NCl}$ MG: 237,77

Fp.: 331°C (Ethanol)

ber.: C: 70,72 H: 8,48 N: 5,89

gef.: C: 70,80 H: 8,45 N: 5,98



^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	$\delta(\text{ppm})$	off-resonance	Zuordnung
1	150,78	s	C-7a
2	142,51	s	C-3a
3	126,22	d	C-4 od. C-7
4	126,01	d	C-4 od. C-7
5	124,10	d	
6	122,01	d	
7	52,91	2 t	C-2' / C-6'
8	46,19	q	N-CH_3
9	45,40	s	C-4'
10	36,65	2 t	C-3' / C-5'
11	34,65	t	
12	29,50	t	

1'-Methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H),3'-piperidin)5/

5/ läßt sich aus den beiden Borhydridprodukten 4/a und 4/b herstellen.

Da die spektroskopischen und physikalischen Daten der beiden gleichen, aus verschiedenen Cyclisierungsvorstufen gewonnenen Produkte übereinstimmen, werden sie im folgenden nur einmal wiedergegeben. Als Beweis der Gleichheit der zwei erhaltenen Produkte 5/, werden lediglich die ^{13}C -NMR-Werte beider Spektren angeführt.

Cyclisierung von 4/a nach Methode C:

Ansatzgröße: 200 mg Borhydridprodukt (0,9 mmol) 4/a
5 g Polyphosphorsäure

Ausbeute: 100 mg hellgelbes Öl (50%), nach säulenchromatographischer Trennung (Fl. 7)

Cyclisierung von 4/b nach Methode C:

Ansatzgröße: 3,7 g Borhydridprodukt (17,2 mmol) 4/b
75 g Polyphosphorsäure

Ausbeute: 2,25 g hellgelbes Öl (60,8%), nach Destillation

Kleinere Ansätze können säulenchromatographisch gereinigt werden (Fl.7).

Auftragmenge: 550 mg

400 mg reines Produkt isoliert (72,7%)

$K_{p0,6}$: 110-115°C

$N_D^{22,5}$: 1,5426

DC: R_f = 0,52 (Fl.7)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ MG: 215,3

$M^+ = 215$

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 7,00-7,63 (m, 4H, aromatisch)
 1,20-3,05 (m, überlagerte Signale, 17H,
 darunter bei 2,22: s, N-CH₃)

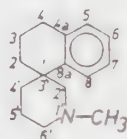
CHN-Analyse: Hydrochlorid, klare, farblose Kristalle

C₁₅H₂₂NC1 MG: 251,79

Fp.: 305°C (Ethanol/Ether), Verfärbung
 ab 300°C

ber.: C: 71,55 H: 8,81 N: 5,56

gef.: C: 71,51 H: 8,87 N: 5,52



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-res.	Zuordnung
1	143,21; 143,30	s;s	C-8a
2	137,64; 137,67	s;s	C-4a
3	129,03; 129,03	d;d	
4	126,85; 126,88	d;d	
5	125,46; 125,49	2d;2d	
6	67,06; 67,12	t;t	C-2'
7	56,49; 56,52	t;t	C-6'
8	46,89 46,92	q;q	N-CH ₃
9	37,47; 37,53	s;s	C-3'
10	36,44; 36,50	t;t	
11	32,14; 32,23	t;t	
12	30,77; 30,80	t;t	
13	22,05; 22,08	t;t	
14	19,26; 19,29	t;t	

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung der hydroxyl-substituierter Cyclisierungsprodukte 50b, 50c mit Diazomethan zu den Methoxyderivaten 60b, 60c.

Die Cyclisierungsprodukte 50b, 50c werden in wenig Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Diazomethan – vierfache theoretische Menge – in Ethanol/Ether versetzt. Nach 60-minütigem Rühren überprüft man die Vollständigkeit der Methylierung dünnschichtchromatographisch. Anschließend an die Zerstörung überschüssigen Diazomethans mit Eisessig wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 2N Salzsäure aufgenommen, dreimal mit Ether gewaschen und darauffolgend mit 2N Natronlauge alkalisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Ether werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Es bleibt ein hellgelbes, dünnschichtchromatographisch reines Öl zurück.

7-Methoxy-1'-methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H), 4'-piperidin) 60b

Ansatzgröße: 1,0 g Phenol (4,3mmol) 50b

Ausbeute: 1,0 g hellgelbes, dünnschichtchromatographisch
reines Öl (94,2%)

Fp.: 106-107°C (CHCl₃/Pentan), längliche, leicht gelbe
Kristalle

DC: Rf= 0,72 (Fl.11)

Rf= 0,55 (Fl.10)

IR: 2650-2800 cm⁻¹ (Bohlmann-Schwingungen)

1240 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingungen)

Massenspektrum: C₁₆H₂₃NO

MG: 245,3

M⁺ = 245

$^1\text{H-NMR}$:

$\delta(\text{ppm}) = 6,60-7,20$ (m, aromatisch 3H, darunter AB-System von H-5/H-6; $J_{AB} = 9\text{Hz}$; $\delta_A = 6,73$; $\delta_B = 7,03$)
 3,80 (s, 3H, OCH_3)
 1,15-3,00 (m, überlagerte Signale, 17H, darunter bei 2,35: s, N-CH_3)

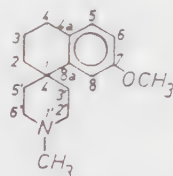
CHN-Analyse: Hydrobromid, weiße Nadeln

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NOBr}$ MG: 326,2

Fp.: 254°C (Ethanol)

ber.: C: 58,90 H: 7,41 N: 4,29

gef.: C: 58,94 H: 7,31 N: 4,35



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	157,72	s	C-7
2	145,78	s	C-8a
3	129,55	d	C-5
4	129,13	s	C-4a
5	112,01	d	
6	111,31	d	
7	55,00	q	OCH_3
8	51,52	2 t	C-2' / C-6'
9	46,13	q	N-CH_3
10	38,10	2 t	C-3' / C-5'
11	34,86	s	C-4'
12	30,59	t	
13	29,86	t	
14	18,93	t	

6-Methoxy-1'-methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H), 4'-piperidin) 60c

Ansatzgröße: 1,0 g Phenol (4,3mmol) 50c

Ausbeute (roh): 900 mg hellgelbes Öl (84,8%)

dünnschichtchromatographisch rein

Fp.: 64-65°C nicht umkristallisiert, DC-rein

DC: Rf= 0,47 (Fl.10)

IR: 2650-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingungen)

800-900 cm^{-1} (1,3,4 trisubstituiertes Benzol)

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$

MG: 245,36

$^1\text{H-NMR}$: $\text{M}^+ = 245$

δ (ppm) = 7,50-6,95 (m, 3H, aromatisch,
darunter AB-System von H-7/H-8,
 $J_{AB} = 9\text{Hz}$, $\delta_A = 7,42$; $\delta_B = 6,80$
3,77 (s, 3H, OCH_3)
1,15-3,00 (m, überlagerte Signale, 17H,
darunter bei 2,33: s, N- CH_3)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle

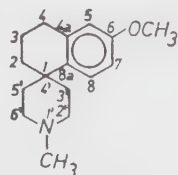
$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NOCl}$

MG: 281,82

Fp.: 289°C (CH_2Cl_2)

ber.: C: 68,19 H: 8,58 N: 4,97

gef.: C: 68,24 H: 8,53 N: 5,06



$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	156,81	s	C-6
2	138,18	s	C-8a
3	137,03	s	C-4a
4	127,55	d	C-8
5	113,13	d	C-5
6	111,95	d	C-7

7	54,70	q	OCH ₃
8	51,61	2 t	C-2'/C-6'
9	46,25	q	NCH ₃
10	38,41	2 t	C-3'/C-5'
11	33,95	s	C-4'
12	30,89	t	
13	30,68	t	
14	18,81	t	

6,7-Dimethoxy-1'-methyl-3,4-dihydro-spiro-
(naphthalin-1(2H),4'-piperidin) 60d

Methode A: mit 85% Phosphorsäure

500 mg Borhydridprodukt (1,8mmol) werden in 5 ml 85%-iger Phosphorsäure 100 Minuten auf 135-140°C erhitzt. Die Umsetzung verfolgt man dünnschichtchromatographisch und bricht sofort ab, wenn der Ausgangsstoff verbraucht ist. Es wird mit 6N Ammoniak alkalisiert, dreimal mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das zurückbleibende, rote, zähe Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.

Auftragemenge: 480 mg

Fließmittel: 10

Ausbeute: 200 mg farbloses Öl (40%)

Methode B: mit 48% Bromwasserstoffsäure und Diazomethan

1,0 g Borhydridprodukt (3,6mmol) wird in 10 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure 7 Stunden auf 140°C erhitzt. Der rötliche Rückstand, der nach Entfernung der überschüssigen HBr-Lösung im Wasserstrahlvakuum zurückbleibt, wird in Methanol gelöst, mit einem Überschuß an Diazomethan (vierfache theoretische Menge in Ether/Ethanol) versetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Restliches Diazomethan vernichtet man vorsichtig durch Zugabe von Eis-

essig. Die gesamte Lösung wird einrotiert, mit 2N Natronlauge alkalisiert und dreimal mit je 40 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Es bleiben 500 mg sauberes, hellgelbes Öl zurück, das keiner weiteren Reinigung mehr bedarf.

Ausbeute: 500 mg hellgelbes Öl (50%)
dünnenschichtchromatographisch rein
Fp.: 79°C hellgelbe Kristalle
nicht umkristallisiert

DC: Rf= 0,39 (Fl.10)

IR: 2650-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)
1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung)

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ MG: 275,3
 $\text{M}^+ = 275$

^1H -NMR:

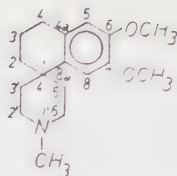
δ (ppm) = 7,02 (s, 1H, aromatisch)
6,59 (s, 1H, aromatisch)
3,87 (s, 6H, 2 OCH_3)
1,40-2,95 (m, überlagerte Signale, 17H,
darunter bei 2,35: s, N- CH_3)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, klare Kristalle

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Cl}$ MG: 311,85

Fp.: 222,5°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 65,48 H: 8,40 N: 4,49
gef.: C: 65,31 H: 8,39 N: 4,56



^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	147,09	s	C-6
2	146,56	s	C-7
3	136,64	s	C-8a
4	129,22	s	C-4a
5	111,38	d	C-5
6	109,62	d	C-8
7	55,73	q	OCH_3
8	55,49	q	OCH_3
9	51,61	2 t	C-2'/C-6'
10	46,31	q	NCH_3
11	38,34	2 t	C-3'/C-5'
12	34,32	s	C-4'
13	30,56	t	
14	30,23	t	
15	18,93	t	

HBr-Addition an die Doppelbindung der beiden Borhydrid-
produkte 50f, 50g zu den entsprechenden Alkylhalogeniden
59f, 59g

500 mg Borhydridprodukt werden in 5 ml 48%-iger Brom-
wasserstoffsäure gelöst und 36 Stunden auf 75°C erwärmt.
Nach Alkalisierung mit 6N Ammoniak schüttelt man dreimal
mit je 20 ml Ether aus, trocknet die organischen Phasen
über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab
und trennt das Rohprodukt mit dem Chromatotron weiter auf.

Beschichtung: 4 mm, Kieselgel PF_{254} gipshaltig

Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/6\text{N NH}_3$ 50/2/0,2

Man trägt das in 5 ml Laufmittel gelöste Rohprodukt sofort
auf, ohne die Platte zuvor mit dem Fließmittel einlaufen
zu lassen. Fraktionierung erfolgt anhand dünn-schicht-
chromatographischer Kontrolle der Trennung.

Das so erhaltene weitgehend reine Produkt wird sofort in 20 ml Dichlormethan gelöst, gasförmiger Bromwasserstoff eingeleitet, das Lösungsmittel einrotiert und das Hydrobromid aus dem angegebenen Lösungsmittel kristallisiert.

Anmerkung: Für DC und Aufnahme der Massenspektren werden die Basen aus den Salzen freigesetzt, ansonsten setzt man die kristallinen Hydrobromide ein, da die freien Amine im alkalischen und neutralen Medium instabil sind.

1-Methyl-4-brom-4-(2-phenyl-ethyl)-piperidiniumbromid 59g

Ausbeute: 200 mg glänzende Plättchen (22,1%)

Fp.: 157°C (Ethanol)

DC: Rf= 0,66 (Fl.10)

IR: 2300-2700 cm^{-1} ($^+\text{N-H}$ Valenzschwingungen, stark)

Massenspektrum: freie Base

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NBr}$ MG: 282,2

$\text{M}^+ = 281/283$

202 ($\text{M}^+ - 80$, HBr)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 11,15-11,80 (1H, ^+NH Proton)

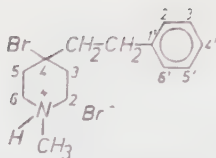
7,27 (s, 5H, aromatisch)

2,00-3,80 (m, überlagerte Signale, 15H,
darunter bei 2,91: d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $^+\text{NH-CH}_3$)

CHN-Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NBr}_2$ MG: 363,14

ber.: C: 46,31 H: 5,83 N: 3,86

gef.: C: 46,33 H: 5,85 N: 3,94

 ^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	140,21	s	C-1'
2	128,49	2 d	
3	128,28	2 d	
4	126,22	d	C-4'
5	67,73	s	C-4
6	51,58	2 t	C-2/C-6
7	47,34	t	
8	43,62	q	NCH_3
9	37,25	2 t	C-3/C-5
10	31,23	t	

1-Methyl-4-brom-4-(4-phenyl-butyl)-piperidiniumbromid 59f

Ausbeute: 250 mg farblose Kristalle (29,3%)

Fp.: 144-145°C (Ethanol/Ether)

DC: Rf= 0,70 (Fl.10)

IR: 2300-2650 cm^{-1} ($^+\text{N-H}$ Valenzschwingungen, stark)

Massenspektrum: freie Base

 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NBr}$

MG: 310,28

 $\text{M}^+ = 309/311$ 230 ($\text{M}^+ - 80$, HBr) ^1H -NMR: δ (ppm) = 10,90-11,75 (1H, ^+NH -Proton)

7,25 (s, 5H, aromatisch)

1,45-3,85 (m, überlagerte Signale, 19H,
darunter bei 2,88: d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $^+\text{NH-CH}_3$)CHN-Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NBr}_2$

MG: 391,19

ber.: C: 49,12 H: 6,44 N: 3,58

gef.: C: 49,21 H: 6,45 N: 3,66

1-Methyl-3-(3-phenyl-propyl)-piperidin 64

600 mg **41b** (2,7mmol) werden in 6 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure 5 Stunden auf 135-140°C erwärmt. Nach Alkalisierung mit 6N Ammoniak extrahiert man dreimal mit je 20 ml Ether, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, zieht im Vakuum das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in 20 ml Methanol p.a., versetzt portionsweise über 5 Minuten mit insgesamt 800 mg Natriumborhydrid (21,0mmol) und läßt noch 30 Minuten weiterrühren. Das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand in 2N Salzsäure aufgenommen und anschließend mit 2N Natronlauge alkalisiert. Die wässrige Phase schüttelt man dreimal mit je 30 ml Ether aus, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Zurück bleibt ein hellgelbes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird.

Auftragmenge: 550 mg

Fließmittel 9

Ausbeute: 350 mg farbloses Öl (57,8%)

DC: Rf= 0,45 (Fl.9)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}$ MG: 217,3

$\text{M}^+ = 217$

202 ($\text{M}^+ - 15, \text{CH}_3$)

126 ($\text{M}^+ - 91, \text{CH}_2\text{Ph}$)

112 ($\text{M}^+ - 105, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 7,25 (s, 5H, aromatisch)

0,80-3,10 (m, überlagerte Signale, 18H,
darunter bei 2,24: s, N- CH_3)

CHN-Analyse: Methiodid, weiße Kristalle

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NI}$ MG: 359,29

Fp.: 133,5°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 53,49 H: 7,29 N: 3,90

gef.: C: 53,46 H: 7,13 N: 3,90

Natriumamid in flüssigem Ammoniak 64)

Ein Dreihalskolben mit Tropftrichter, Trockenrohr und Kühlfinger wird auf -50°C bis -60°C gekühlt (Aceton-Trockeneis-Bad). Dann kondensiert man die angegebene Menge Ammoniak, gibt eine Spatelspitze Eisen-(III)nitrat ($\text{Fe}(\text{NO}_3) \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) und anschließend die vorgeschriebene Menge Natrium zu. Man rührt die Mischung bei -40 bis -50°C , bis die blaue Farbe verschwunden und eine graue Suspension entstanden ist.

1-Chlortetralin 70

Zu 28,9 g (0,195 mol) α -Tetralol in 500 ml trockenem Chloroform werden in einem Eisbad unter Rühren während 30 Minuten 24,7 ml (0,338 mol) frisch destilliertes Thionylchlorid zugetropft und danach die Reaktionsmischung 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Anschließend wird vorsichtig unter Eiskühlung mit 150 ml Wasser hydrolysiert und die Chloroform-Phase abgetrennt. Die organische Phase, zweimal mit je 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und dreimal mit je 150 ml Wasser geschüttelt, trocknet man über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und destilliert.

Ausbeute: 29,4 g klares, farbloses Öl (90,4%)

$\text{Kp}_{0,6}$: $84-86^{\circ}\text{C}$

Lit.: $\text{Kp}_{0,5}$: $76-77^{\circ}\text{C}$

Kp_2 : $98-100^{\circ}\text{C}$

Kp_{15} : $115-118^{\circ}\text{C}$

(Beil 5, IV, S.1392)

1-(Diphenyl-methylen-amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 73

4,8 g (26,3 mmol) Benzophenon und 23 g (156 mmol) Amino-tetralin in 250 ml wasserfr. Benzol gelöst, werden unter Stickstoffbegasung auf 0 bis 5°C abgekühlt. Dazu tropft man über einen Zeitraum von 15 Minuten 3,0 g (15,8 mmol) Titan(IV)chlorid in 50 ml abs. Benzol. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich sofort rot und nach ca. fünf Minuten beginnt sich ein heller Niederschlag abzuscheiden. Nach beendetem Zutropfen läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch drei Tage unter Stickstoffbegasung weiter.

Aufarbeitung:

Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, das Benzol am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand dreimal mit je 250 ml siedendem Pentan extrahiert.

Nach Einengung der vereinigten Pentanphasen im Vakuum nimmt man den Rückstand in Petrolether auf, woraus das Azomethin 73 rein auskristallisiert.

Gesamtausbeute: 6,5 g hellgelbe Kristalle (79,2%)

Fp.: 111°C (Petrolether)

DC: Rf= 0,19 (zweimal in Fl.12 entwickelt)

IR: 1615 cm⁻¹ (C=N Valenzschwingung)

Massenspektrum: C₂₃H₂₁N MG: 311,4

M⁺= 311

¹H-NMR:

δ (ppm) = 6,90-7,90 (m, 14H, aromatisch)
4,56 (t nicht scharf, J=7Hz, 1H, Methinproton in 1-Stellung des Tetralins)
2,65-3,10 (m, 2H, Methylenprotonen in 4-Stellung des Tetralins)
1,45-2,35 (m, 4H, Methylenprotonen in 2- u. 3-Stellung des Tetralins)

CHN-Analyse: $C_{23}H_{21}N$

MG: 311,42

Fp.: 111°C (Petrolether), hellgelbe Krist.

ber.: C: 88,71 H: 6,80 N: 4,50

gef.: C: 89,01 H: 6,88 N: 4,57

1-(3-Carbomethoxy-2-propenyl)-1-(diphenyl-methylen-aminol)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin⁷⁵

Alle Arbeiten werden unter Stickstoffbegasung durchgeführt.

Eine frisch hergestellte Natriumamidsuspension (600 mg Natrium (26,1 mmol) in ca. 70 ml flüssigem Ammoniak) wird bei -40°C mit 100 ml absolutem Dimethoxyethan verdünnt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Letzte Reste Ammoniak werden durch halbstündiges Erhitzen auf 90°C entfernt. Daraufhin gibt man 3,0 g (9,6 mmol) pulverisiertes Azomethin⁷³ zu und kocht zwei Stunden Rückfluß. Zu der jetzt rotvioletten, auf -70°C gekühlten Suspension tropft man über einen Zeitraum von zehn Minuten eine Lösung aus 1,85 g (10,3 mmol) Bromcrotonsäuremethylester⁷⁴ in 20 ml absolutem Dimethoxyethan. Die rotviolette Farbe verschwindet bei der anschließenden Erwärmung auf Raumtemperatur (über 2-3 Stunden).

Aufarbeitung:

Überschüssiges Natriumamid wird mit festem Ammoniumchlorid und anschließend mit fünf ml Wasser vorsichtig vernichtet. Das gesamte Lösungsmittel zieht man im Vakuum ab, wobei eine braune Masse zurückbleibt, die in 100 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert wird. Die vereinigten Etherphasen, über Natriumsulfat getrocknet, werden am Rotavapor eingeeengt, so daß eine rotbraune Masse zurückbleibt.

Rohausbeute: 3,85 g (97,7%)

Das nach DC sehr heterogene Produkt wird über das Chromatotron weiter aufgetrennt.

Chromatotron: siehe allg. Angaben S. 97

Beschichtung: 4mm, gipshaltiges Kieselgel (Merck)

Auftragemenge: 1,0 g

Laufmittel I: CH_2Cl_2 /Petrolether 3/4

Laufmittel II: CH_2Cl_2 /Petrolether 3/1

Nachdem die Kieselgelschicht mit Laufmittel I durchfeuchtet wurde, wird die in fünf ml LM I gelöste Substanz aufgetragen. Zuerst mit 600 ml LM I und anschließend mit 300 ml LM II eluiert man dann.

Nach DC-Kontrolle wurde das Eluat in drei Fraktionen aufgeteilt und das Lösungsmittel anschließend am Rotavapor abgezogen.

Ausbeuten: Fraktion I: 350-400 mg

Fraktion II: 150 mg

Fraktion III: 100 mg

Aus Fraktion II konnte das Produkt 75 auskristallisiert werden. In den Fraktionen I und III wurde keine gewünschte Endverbindung gefunden (kein Massenpeak bei $m/e = 409$ und keine olefinischen Protonen). Von einer Identifizierung der Substanzgemische in Fraktion I und III wurde abgesehen.

Ausbeute: 100 mg klare, farblose Kristalle (10%)

Fp.: 129,5°C (Dichlormethan/Pentan)

DC: Rf= 0,30 (Fl.13)

IR: 1720 cm^{-1} (C=O Valenzschwingung)

1650 cm^{-1} (C=C Valenzschwingung in α, β ungesättigten Carbonylverbindungen)

1620 cm^{-1} (C=N Valenzschwingung)

Massenspektrum: $C_{28}H_{27}NO_2$

MG: 409,5

$M^+ = 409$

310 ($M^+ - 99$, $CH_2-CH=CH-COOCH_3$)

1H -NMR in $CD_3OD/CDCl_3$:

δ (ppm) = 6,45-7,80 (m, überlagerte Signale, 15H,
darunter 14 aromat. Protonen und
1 olef. Proton, $-CH=CH-COOCH_3$)

5,98 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $-CH=CH-COOCH_3$)

3,77 (s, 3H, OCH_3)

1,20-3,25 (m, überlagerte Signale, 8H)

CHN-Analyse: $C_{28}H_{27}NO_2$

MG: 409,52

ber.: C: 82,12 H: 6,65 N: 3,42

gef.: C: 82,06 H: 6,62 N: 3,49

1-Cyano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 7/

29,0 g (174 mmol) Chlortetralin, 22,7 g (349 mmol) trockenes Kaliumcyanid und 4,6 g (17,4 mmol) 18-crown-6 werden in ca. 300 ml absolutem Acetonitril suspendiert und anschließend fünf Stunden Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man überschüssiges Kaliumcyanid ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in 250 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Etherphasen sind am Rotationsverdampfer einzuengen.

Rohausbeute: 26,7 g (97,8%)

Das Rohprodukt wird zur Reinigung über eine kurze Vigreux-Kolonne (20 cm) destilliert.

Ausbeute: 21,5 g klares, leicht gelbliches Öl (78,7%)

Kp_{0,2}: 103-106°C

Lit.: Kp_{1,5}: 109-111°C ⁹¹⁾

DC: Rf= 0,75 (Fl.1)

IR: 2230 cm⁻¹ (-CN)

Massenspektrum: C₁₁H₁₁N

MG: 157,2

M⁺ = 157

¹H-NMR:

δ (ppm) = 7,00-7,55 (m, 4H, aromatisch)

3,97 (t, J= 6Hz, 1H, Methinproton in
1-Stellung des Tetralins)

2,81 (t, J= 5Hz, 2H, Methylenprotonen in
4-Stellung des Tetralins)

1,50-2,33 (m, 4H, Methylenprotonen in
2- u. 3-Stellung des Tetralins)

1-Cyano-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 77

Zu einer Natriumamidsuspension (800 mg Natrium (34,8 mmol) in 60 ml Ammoniak) tropft man bei -60°C eine Lösung von 3,0 g (19,1 mmol) Cyanotetralin 71 in 30 ml absolutem Dimethoxyethan. Die Lösung färbt sich grün; man läßt auf -40°C erwärmen und rührt eine halbe Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend wird ebenfalls bei -40°C 4,8 g (21 mmol) Alkylbromid 76 in 20 ml abs. Dimethoxyethan zugetropft. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Zu der immer noch grünen Suspension gibt man tropfenweise eine Lösung des Alkylhalogenids 76, bis die grüne Farbe verschwunden ist (0,3 g = 1,3 mmol).

Aufarbeitung:

Überschüssiges Natriumamid wird mit festem Ammoniumchlorid und anschließend mit etwa zehn ml Wasser vorsichtig vernichtet. Man engt den gesamten Ansatz am Rotationsverdampfer fast vollständig ein. Der in 100 ml Wasser aufgenommene Rückstand wird dreimal mit je 50 ml Ether

ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Etherphasen werden im Vakuum eingeeengt. Aus Ether/Pentan kristallisiert das Produkt aus.

Ausbeute: 4,3 g weiße Kristalle (74,1%)

Fp.: 70°C (Ether/Pentan)

DC: Rf= 0,34 (Fl.15)

IR: 2230 cm^{-1} (-CN)

1240 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ MG: 305,4

$\text{M}^+ = 305$

212 ($\text{M}^+ - 93$, O-Ph)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 6,75-7,70 (m, 9H, aromatisch)

3,98 (t, J= 5Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-Ph}$)

2,80 (t, J= 6Hz, 2H, Methylenprotonen
in 4-Stellung des Tetralins)

1,35-2,50 (m, überlagerte Signale, 10H)

CHN-Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ MG: 305,41

Fp.: 70°C (Ether), weiße Kristalle

ber.: C: 82,59 H: 7,59 N: 4,59

gef.: C: 82,58 H: 7,65 N: 4,73

1-Carbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 72

8,0 g (50,9 mmol) Nitril 71 werden in 120 ml Methanol gelöst, mit 50 g 30%-iger Natronlauge versetzt und zwölf Stunden Rückfluß erhitzt. Daraufhin säuert man mit 2N Salzsäure an und verdünnt mit Wasser auf 700 ml. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 200 ml Chloroform wird das gesamte organische Lösungsmittel im Vakuum abgezogen,

wobei ein hellgelber Feststoff zurückbleibt. Dieser wird in 600 ml 0,05N Natronlauge unter Rückflußkochen weitgehend gelöst (10Std.). Man filtriert die Reaktionsmischung und wäscht zweimal mit je 150 ml Ether. Die Wasserphase wird mit 2N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, so daß ein hellgelbes Öl zurückbleibt, das durchkristallisiert (Fp.: 78°C, das Rohprodukt wird weiterverarbeitet).

Rohausbeute: 6,9 g (77%)

Dieses Rohprodukt (Carbonsäure) wird in 25 g Methanol gelöst, mit 1,0 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt und zwölf Stunden zum Sieden erhitzt.

Aufarbeitung:

Zum Ansatz wird 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugefügt und dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 100 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Zurück bleibt ein dünnenschichtchromatographisch reines, leicht rötliches Öl, das im Hochvakuum destilliert wird.

Gesamtrohausbeute: 7,1 g (73,2%)

Ausbeute nach Dest.: 6,8 g (70,1%)

$K_{p0,045-0,055}$: 85-90°C

Lit.: K_{p1} : 106-107°C

$n_D^{18} = 1,5320$

(Beil 9, III, S.2801)

DC: Rf= 0,59 (Fl.13)

IR: 1730 cm^{-1} (C=O Valenzschwingung)

Massenspektrum: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$

MG: 190,2

$M^+ = 190$

131 ($M^+ - 59$, $-\text{COOCH}_3$)

1-Carbamoyl-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 78

Zu einer Natriumamidsuspension (3,7 g Natrium (160,8 mmol) in 250 ml flüssigem Ammoniak) tropft man bei -70°C eine Lösung von 6,4 g (33,7 mmol) Tetralincarbonsäuremethylester 72 in 100 ml absolutem Dimethoxyethan über 15 Minuten zu. Das Reaktionsgemisch wird 3 1/2 Stunden bei -35 bis -60°C belassen, danach auf -75°C abgekühlt und 8,0 g (34,9 mmol) 4-Phenoxybutylbromid 76 in 100 ml Dimethoxyethan über einen Zeitraum von 15 Minuten zuge-
tropft. Man beläßt die Reaktionsmischung noch 30 Minuten bei -75°C und rührt dann zehn Minuten bei -60 bis -50°C. Anschließend wird sofort aufgearbeitet, da längere Alkylierungszeiten und höhere Temperaturen die Ausbeute mindern.

Aufarbeitung:

Überschüssiges Natriumamid wird mit festem Ammoniumchlorid und anschließend mit 100 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert. Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf und schüttelt viermal mit je 100 ml Dichlormethan aus. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden am Rotavapor verdampft. Es bleiben 9,8 g hellgelbes Öl zurück, das in 80 bis 100 ml Ether aufgenommen wird. Daraus kristallisiert das alkylierte Säureamid 78 aus.

Ausbeute: 7,8 g (71,5%), leicht gelbliche Kristalle

Fp.: 125,5°C (Ether)

DC: Rf= 0,56 (Fl.18)

IR: 3200-3450 cm⁻¹ (N-H Valenzschwingungen)
1660 cm⁻¹ (Amid I, C=O Valenzschwingung)
1620 cm⁻¹ (AmidII, N-H Bendingschwingung)
1250 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingung in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: $C_{21}H_{25}NO_2$ MG: 323,4

$M^+ = 323$

279 ($M^+ - 44$, $-CONH_2$)

230 ($M^+ - 93$, $-OPh$)

1H -NMR:

δ (ppm) = 6,75-7,60 (m, 9H, aromatisch)
 6,20 (stark verbreiteter Peak, 1H, NH, D_2O -Austausch nach 5 Std.)
 5,27 (stark verbreiteter Peak, 1H, NH, D_2O -Austausch nach 5 Std.)
 3,93 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $-CH_2-OPh$)
 2,82 (angedeutetes t, $2\bar{H}$, Methylenprot. in 4-Stellung des Tetralins)
 1,00-2,65 (m, überlagerte Signale, 10H)

CHN-Analyse: $C_{21}H_{25}NO_2$ MG: 323,43

Fp.: 125,5°C (Ether), leicht gelbl. Kristalle

ber.: C: 77,99 H: 7,79 N: 4,33

gef.: C: 78,00 H: 7,71 N: 4,32

1-Carbomethoxy-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin 79

Zu einer Natriumamidsuspension (150 mg Natrium (6,5 mmol) in 20 ml flüssigem Ammoniak) tropft man bei -70°C eine Lösung von 500 mg (2,6 mmol) Tetralincarbonsäuremethylester **72** in 20 ml absolutem Dimethoxyethan über drei Minuten zu. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei -40 bis -50°C gerührt. Nach Abkühlung auf -75°C werden 650 mg (2,8 mmol) 4-Phenoxybutylbromid **76** in 20 ml abs. Dimethoxyethan über einen Zeitraum von drei Minuten zugeotropft. Man läßt die Reaktionsmischung noch zehn Minuten bei -50°C rühren, hydrolysiert sofort mit festem Ammoniumchlorid und verdünnt anschließend vorsichtig mit

zehn ml Wasser. Der Ansatz wird im Vakuum eingeeengt und der in 30 ml Wasser aufgenommene Rückstand viermal mit je 20 ml Ether extrahiert. Man rotiert die vereinigten und über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen ab und nimmt daraufhin die erhaltenen 900 mg Rückstand in zehn ml Ether auf. Daraus kristallisieren 200 mg Nebenprodukt 78 aus. Der Überstand wird abdekantiert, abermals einrotiert und säulenchromatographisch aufgetrennt.

Auftragemenge: 700 mg

Fließmittel: 14

Ausbeute: 650 mg hellgelbes Öl (73,0%)

Kp_{0,04}: 172°C

N_D^{17,5}: 1,5579 (nicht ganz DC-rein)

DC: Rf= 0,30 (Fl.14)

IR: 1730 cm⁻¹ (C=O Valenzschwingung)

1250 cm⁻¹ (C-O Valenzschwingung in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: C₂₂H₂₆O₃

MG: 338,4

M⁺= 338

279 (M⁺-59. COOCH₃)

245 (M⁺-93, OPh)

¹H-NMR:

δ (ppm) = 6,73-7,55 (m, 9H, aromatisch)

3,95 (t, J= 6Hz, 2H, CH₂-OPh)

3,60 (s, 3H, OCH₃)

2,77 (angedeutetes t, 2H, Methylenprot.
in 4-Stellung des Tetralins)

1,10-2,60 (m, überlagerte Signale, 10H)

CHN-Analyse: Carbonsäure (Verseifung des Esters analog⁹²⁾)



MG: 324,41

Fp.: 105°C (Ether/Pentan), weiße Kristalle

ber.: C: 77,75 H: 7,46

gef.: C: 77,80 H: 7,42

1-Amino-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin⁸¹

Zu einer Lösung von 550 mg (9,8 mmol) Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser tropft man 0,12 ml (2,3mmol) Brom und anschließend 300 mg (0,9 mmol) Carbonsäureamid **78** in sechs ml Tetrahydrofuran. Das Reaktionsgemisch wird 1 1/2 Std. Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels suspendiert man den Rückstand in 30 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 20 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum verdampft, der verbleibende Rückstand in einer Mischung aus 15 ml 1N Salzsäure und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zwölf Stunden Rückfluß erhitzt.

Daraufhin zieht man das Lösungsmittel abermals ab, löst den Rückstand in 30 ml 2N Natronlauge und schüttelt dreimal mit je 20 ml Ether aus. Nachdem über Natriumsulfat getrocknet wurde, wird der Ether verdampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Auftragemenge: 250 mg (=gesamtes Rohprodukt)

Fließmittel: 16

Ausbeute: 50 mg gelbliches Öl (18%)

DC: Rf= 0,39 (Fl.16)

Massenspektrum: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$

MG: 295,4

$\text{M}^+ = 295$

279 ($\text{M}^+ - 16, \text{NH}_2$)

IR: 3350-3280 cm^{-1} (NH Valenzschwingungen, sehr schwach)
1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingungen in Aryl-alkyl-
ethern)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 6,75-7,70 (m, 9H, aromatisch)
3,95 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-OPh}$)
2,50-3,00 (m, 2H, Methylenprotonen in
4-Stellung des Tetralins)
1,10-2,20 (m, überlagerte Signale, 12H,
darunter NH_2 , D_2O -Austausch für 2H)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, leicht gelbliche, nadelartige
Kristalle

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NOCl}$ MG: 331,88

Fp.: 139°C (Ethanol/Ether/Pentan)

ber.: C: 72,38 H: 7,90 N: 4,22

gef.: C: 72,31 H: 7,95 N: 4,22

N-Carbomethoxy-1-amino-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetra-
hydronaphthalin 82

Zu einer Lösung von 1,0 g (43,4 mmol) Natrium in 150 ml Methanol p.a. gibt man 4,2 g (13 mmol) Säureamid 78 und erwärmt bis alles gelöst ist. Zu dieser 40 bis 50°C warmen Lösung tropft man nun mit einer Meßpipette über einen Zeitraum von 2 bis 3 Minuten 0,90 ml (2,8 g, 17,5 mmol) Brom und erwärmt dann 10 Minuten auf 80°C. Daraufhin wird nochmals 0,10 ml (0,31 g, 1,9 mmol) Brom zugesetzt und weitere 10 Minuten auf 80°C belassen.

Nachdem da kein Ausgangsstoff mehr nachgewiesen werden kann, wird aufgearbeitet.

Aufarbeitung:

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 200 ml Wasser suspendiert und dreimal

mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden im Vakuum eingedampft. Es bleiben 4,6 g (100%) hellgelbes, dünn-schichtchromatographisch reines Öl zurück, das sauber genug ist zur Weiterverarbeitung.

Bei Kristallisation aus Ether/Pentan scheiden sich kleine, weiße Kristalle ab, die sich zu Halbkugeln zusammenballen.

Ausbeute: 4,6 g (100%)

Fp.: 85°C (Ether/Pentan)

DC: Rf = 0,39 und 0,44 (Fl.1, 2Konformere)

IR: 3140-3340 cm^{-1} (NH Valenzschwingungen)
1700 cm^{-1} (C=O Valenzschwingung, überlagert vermutlich NH Bendingschwingung)
1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung in Aryl-alkylethern)

Massenspektrum: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ MG: 353,4
 $\text{M}^+ = 353$
279 ($\text{M}^+ - 74$, HN-COOCH_3)
204 ($\text{M}^+ - 149$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OPh}$)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 6,75-7,60 (m, 9H, aromatisch)
5,05 (s verbreitert, 1H, NH, kein D_2O -Aust.)
3,95 (t, J = 6Hz, 2H, CH_2-OPh)
1,00-3,00 (m, überlagerte Signale, 12H)

CHN-Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ MG: 353,46
Fp.: 85°C (Ether/Pentan); kleine, weiße Kristalle

ber.:	C: 74,76	H: 7,70	N: 3,96
gef.:	C: 74,92	H: 7,52	N: 3,97

N-Methyl-1-amino-1-(4-phenoxy-butyl)-1,2,3,4-tetra-
hydronaphthalin 83

Zu einer Suspension von 1,3 g (34,2 mmol) Lithiumalanat in 120 ml absolutem Ether tropft man über 15 Minuten eine Lösung von 4,5 g (12,7 mmol) Carbaminsäureester⁸² in 30 ml wasserfreiem Ether. Anschließend wird 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Luftausschluß gerührt.

Aufarbeitung:

Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid vernichtet man vorsichtig mit Ethanol. Im Vakuum wird das gesamte Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in 150 ml wassersuspendiert. Es wird dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Zurück bleibt ein hellgelbes, dünnschichtchromatographisch reines Öl.

Ausbeute: 3,8 g hellgelbes Öl (97,4%)

N_D^{26} : 1,5654

DC: Rf= 0,36 und 0,44 (Fl.16, zwei Konformere)

IR: 3320 cm^{-1} (N-H Valenzschwingung, sehr schwach)

1250 cm^{-1} (C-O Valenzschwingung in Aryl-alkyl-ethern)

Massenspektrum: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$

MG: 309,4

$M^+ = 309$

279 ($M^+ - 30$, HN-CH_3)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 6,75- 7,60 (m, 9H, aromatisch)

3,93 (t, J= 6Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OPh}$)

2,55- 3,00 (m, 2H, Methylenprotonen in 4-Stellung des Tetralins)

1,15- 2,40 (m, überlagerte Signale, 14H, darunter bei 2,18: s, N-CH_3 und bei 2,05: breites s, NH , D_2O -Austausch)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle
 $C_{21}H_{28}NOCl$ MG: 345,91
Fp.: 157,5°C (Ethanol/Ether/Pentan)

ber.:	C: 72,92	H: 8,16	N: 4,05
gef.:	C: 72,92	H: 8,12	N: 4,01

1'-Methyl-3,4-dihydro-spiro-(naphthalin-1(2H),2'-piperidin)85

Methode A: mit Bromwasserstoffsäure

500 mg Ausgangsstoff (1,6 mmol) **83** erhitzt man in 20 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure 2 1/2 Stunden auf 130-140°C. Der Ansatz wird mit 50 ml Wasser verdünnt, dreimal mit je 30 ml Ether gewaschen. Anschließend alkalisiert man mit 6N Natronlauge und extrahiert dreimal mit je 30 ml Ether. Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es bleibt ein hellbraunes, dünnschichtchromatographisch reines Öl zurück.

Ausbeute (roh): 150 mg hellbraunes Öl (43%)

Methode B: mit Bortribromid

2 g Ausgangsstoff (6,47 mmol) **83** werden in 70 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Dazu tropft man mit einer Pipette 4,0 g (15,9 mmol) Bortribromid und läßt noch 7 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, mit 6N Ammoniak alkalisiert und weitere 15 Minuten gerührt. Die Methylenchlorid-Phase wird abgetrennt und die Wasserphase nochmals mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels löst man den Rückstand in 80 ml 2N Salzsäure, wäscht dreimal mit je 60 ml Ether, alkalisiert mit 6N Natronlauge und schüttelt dreimal mit je 80 ml

Ether aus. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden auf etwa 40 ml eingeeengt. In diese Lösung leitet man Chlorwasserstoffgas ein. Es scheidet sich das gewünschte Produkt als Hydrochlorid ab. Der Überstand wird dekantiert und der verbleibende Rückstand aus Ethanol/Ether kristallisiert.

Zur Aufnahme der Spektren und für Dünnschichtchromatographie wird die Base aus dem Salz freigesetzt.

Ausbeute (Hydrochlorid): 1,1 g weiße Kristalle (67,9%)

n_D^{25} : 1,5540

DC: R_f = 0,45 (Fl.16)

IR: 2600-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ MG: 215,3

$M^+ = 215$

200 ($M^+ - 15$, CH_3)

$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm) = 7,66-7,97 (m, 1H, aromatisch, H-8)

6,95-7,40 (m, 3H, aromatisch, H-5, H-6, H-7)

2,50-2,90 (m, 4H, Methylenprotonen in 4-Stell.
des Tetralins und $\text{N-CH}_2\text{-R}$)

1,30-2,15 (m, überlagerte Signale, 13H,
darunter bei 1,95: s, N-CH_3)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, weiße Kristalle

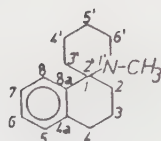
$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl}$ MG: 251,79

Fp.: 235°C (Ethanol/Ether)

ber.: C: 71,55 H: 8,81 N: 5,56

gef.: C: 71,59 H: 8,69 N: 5,61

^{13}C -NMR-Spektrum:



Signal-Nr.	δ (ppm)	off-resonance	Zuordnung
1	144,24	s	C-8a
2	137,64	s	C-4a
3	128,16	d	C-4 od. C-8
4	127,61	d	C-4 od. C-8
5	126,01	d	C-5 od. C-6
6	125,61	d	C-5 od. C-6
7	58,97	s	C-2'
8	49,98	t	C-6'
9	39,98	t	
10	39,13	q	N-CH ₃
11	30,32	t	
12	26,47	t	
13	20,84	t	
14	20,59	t	
15	19,96	t	

Pharmakologische Testung

Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden benutzt: männliche NMRI-Mäuse, ein Auszuchtstamm der Fa. SAVO-Ivanovas GmbH, Kisslegg/Allg. (Gewicht 15-30,0 g)

Haltung in Gruppen von 5-6 Tieren in Makrolon-Käfigen (Größe 2) unter Laborbedingungen.

Die Tiere wurden randomisiert und einem Licht-Dunkel-Wechsel im 12-Std.-Rhythmus unterworfen (0800-2000 h).

Standardfutter Altromin^R und Wasser standen bis zum Versuchsbeginn zur Verfügung.

Substanzverabreichung

Die Substanzen werden in einem Volumen von 10 ml/kg KG verabreicht. Als Träger dient physiolog. NaCl-Lösung. Bei Substanzen in Salzform beziehen sich die Dosenangaben auf die jeweiligen Salze.

Statistik

Mittelwerte werden mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes angegeben ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$), ED_{50} -Werte wurden nach Litchfield und Wilcoxon⁹³⁾ ermittelt. Dabei wurden die Substanzen in vier Dosen geprüft ($p \leq 0,05$).

Beschreibung der Versuchsanordnung

Verhaltenstest nach Irwin ⁸⁶⁾

Die Tiere wurden nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen bis zum Exitus, sonst 1 h lang beobachtet. Dabei wurde das Verhalten der Tiere nach Parametern beurteilt, wie sie aus Tab. 2 hervorgehen (Dosen: 300 mg/kg u. 100 mg/kg KG, 3 Tiere /Dosis).

Messung der Spontanmotilität

Die Messung der Spontanmotilität erfolgt mit dem neu-entwickelten, mikrocomputergesteuerten Meßsystem RBM 3 der Firmen MSE-München und INTRON-Münsing.

Das System RBM 3 besteht aus vier Meßboxen, einem angeschlossenen Rechner sowie einem Drucker.

Für den Test wurden die behandelten Tiere in ihren gewohnten Standardkäfigen (mit Gitteraufsatz, Futter und Wasser) in die Meßboxen eingestellt. Dort ist ein weitgehend homogenes elektromagnetisches Hochfrequenzfeld geringer Intensität vorhanden.

Die Bewegung der Tiere erzeugt eine auf dem Dopplereffekt beruhende Frequenzänderung, deren Dauer und Stärke auswertbare Impulse produziert. Die Anzahl der Impulse pro vorgegebenem Zeitintervall und vorgewählter Empfindlichkeit (8 Dämpfungsstufen) sind ein direktes Maß für die Motilität.

Der Versuch wird von dem nachgeschlossenen Rechner überwacht, der die Anzahl der jeweils gemessenen Impulse in vorprogrammierten Zeitabständen für die Auswertung nach dem Test speichert. Die Auswertung erfolgt durch den angeschlossenen Drucker in Form von durch den Rechner

ermittelten Wirkungsquotienten und einer graph. Darstellung. Vorteile dieses Verfahrens sind die "isolierte Motilitätsmessung", bei der eine Beeinflussung der Tiere durch Käfigwechsel, Licht etc., wie z.B. nach der Methode nach Dews⁹⁴⁾ vermieden wird; ferner wird eine Registrierung der Meßwerte ermöglicht, die unabhängig von der Anwesenheit des Versuchspersonals und der Tageszeit ist.

Die Versuchsanordnung besteht aus einem Kontrollversuch, bei dem die Motilität der Tiere nach Behandlung mit dem jeweiligen Lösungs- bzw. Suspensionsmittel gemessen wird. 24 h später erfolgt eine erneute Messung der Motilität nach Behandlung mit den zu untersuchenden Verbindungen (Hauptversuch).

Der Wirkungsquotient WQ ergibt sich als Quotient der Impulse aus Hauptversuch und Kontrollversuch.

Nach dieser Definition bedeutet:

$WQ < 1$ = Dämpfung der Motilität

$WQ > 1$ = Erhöhung der Motilität

$WQ = 1$ = ohne Einfluß auf die Motilität

Die Beurteilung der Spontanmotilität nach dieser Definition ist - mit Einschränkungen - praktikabel.

Tab. 9 zeigt die Mittelwerte ($\pm$ S.E.M.) von mit physiolog. NaCl-Lösung behandelten Tieren (11 Gruppen à 6 Tiere).

Tab. 9 : 0,9%-ige NaCl-Lösung im Motilitätstest				
WQ nach	30	60	90	120 min
	1,0($\pm$ 0,21)	1,02($\pm$ 0,24)	1,04($\pm$ 0,27)	1,06($\pm$ 0,3)

Wirkungsquotienten zwischen 0,7 und 1,3 wurden nur als dämpfend bzw. steigernd auf die Motilität interpretiert, wenn durch weitere Untersuchungen eine Dosis-Wirkungsbeziehung erhalten wurde.

(20 Tiere/Dosis, Ermittlung der WQ nach 30, 60, 90 u. 120 min.)

Essigsäure-(writhing)-Test ⁸⁷⁾

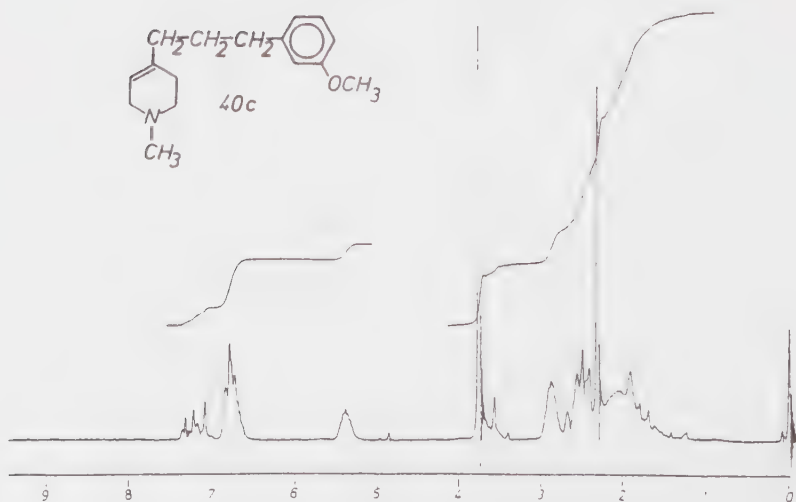
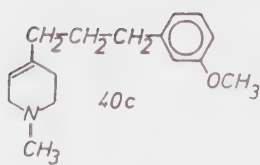
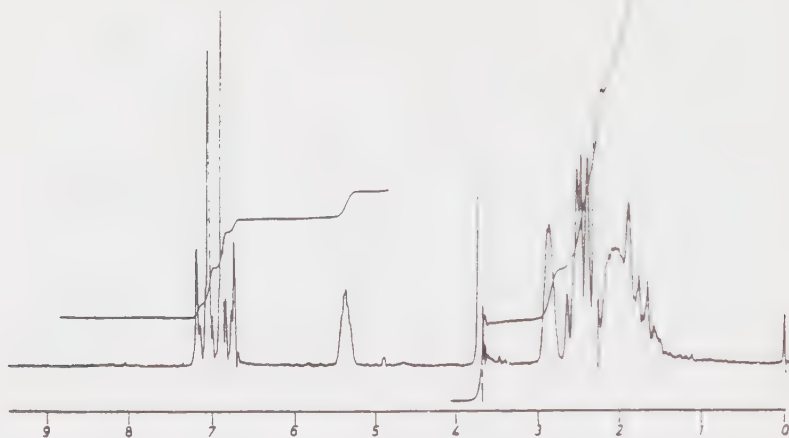
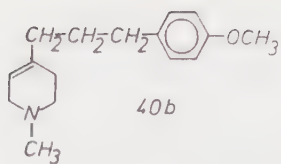
Die als "writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen wurden durch i.p. Applikation einer 0,6%-igen Essigsäure-Lösung erzeugt. 30 Minuten zuvor war den Tieren die zu untersuchende Substanz s.c. appliziert worden.

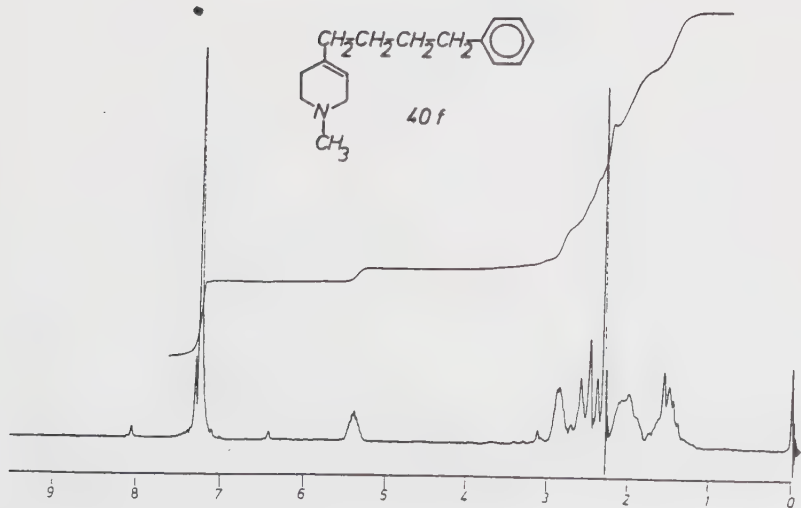
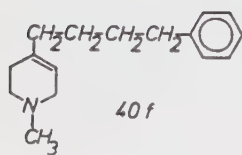
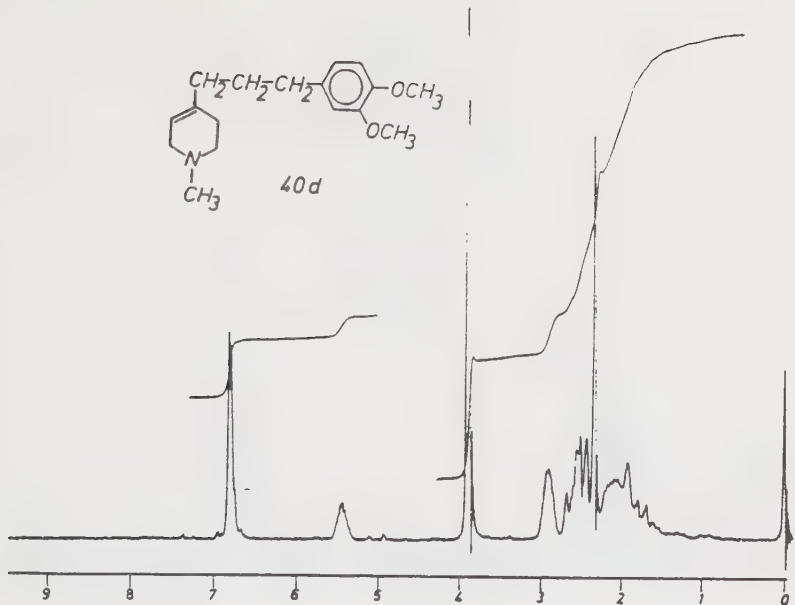
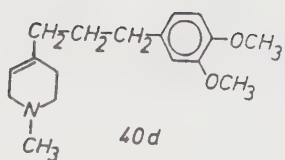
3 Minuten nach Applikation der Essigsäure-Lösung wurde für einen Zeitraum von 10 Minuten die Gesamtzahl der Streckbewegungen erfaßt. Aus der Abnahme der Streckreaktionen unter der Substanzeinwirkung im Vergleich zu nicht vorbehandelten Kontrollgruppen wurde die prozentuale Hemmwirkung ermittelt. ED_{50} -Werte (Abnahme der Streckreaktion auf 50% der Kontrollgruppe) wurde graphisch ermittelt⁹³⁾ (6-15 Tiere/Dosis).

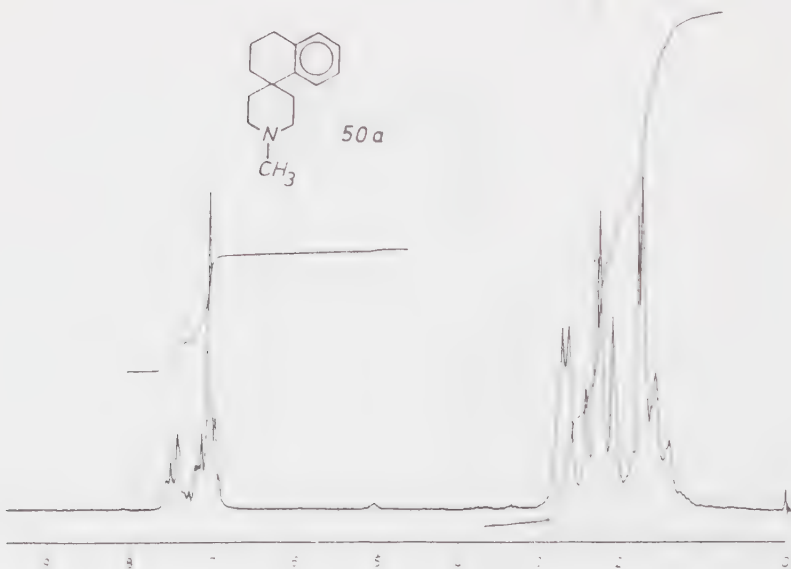
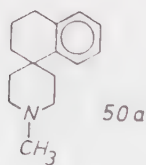
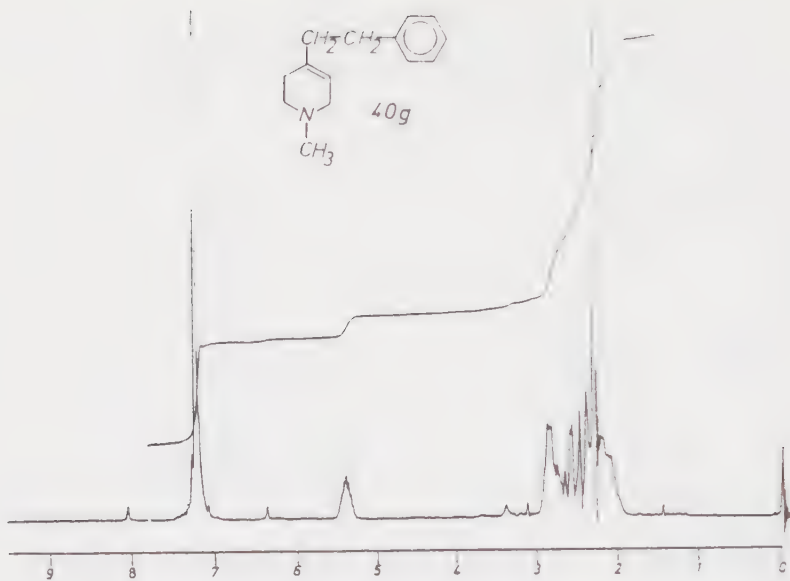
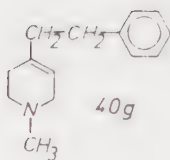
Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im Essigsäure-(writhing)-Test

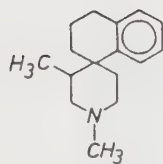
Die Tiere erhielten 20 Minuten vor s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen 20 mg/kg Naloxon-HCl s.c. appliziert. Die anschließende Testung erfolgt wie oben beschrieben (6 Tiere/Dosis).

5. Spektrenanhang



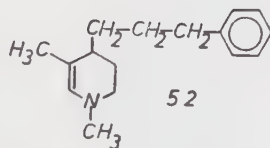
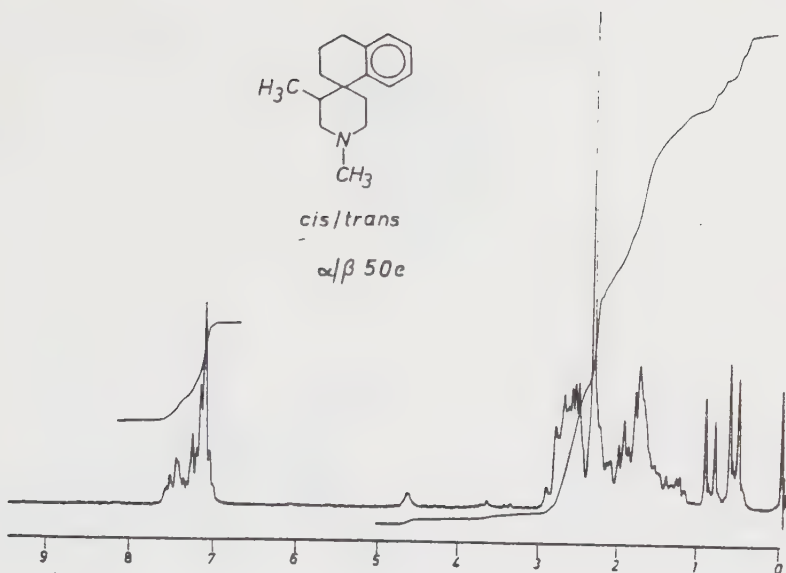




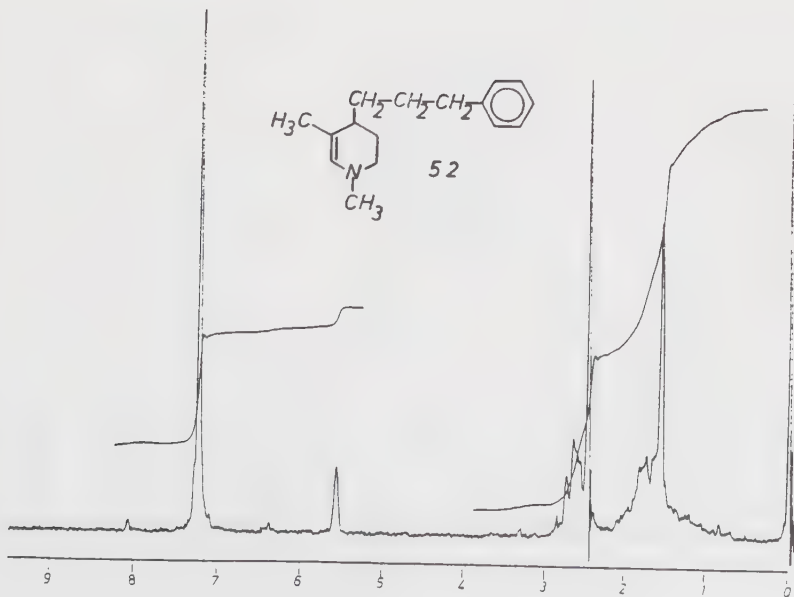


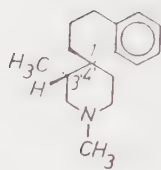
cis/trans

α/β 50c

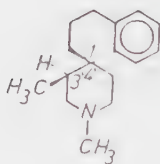
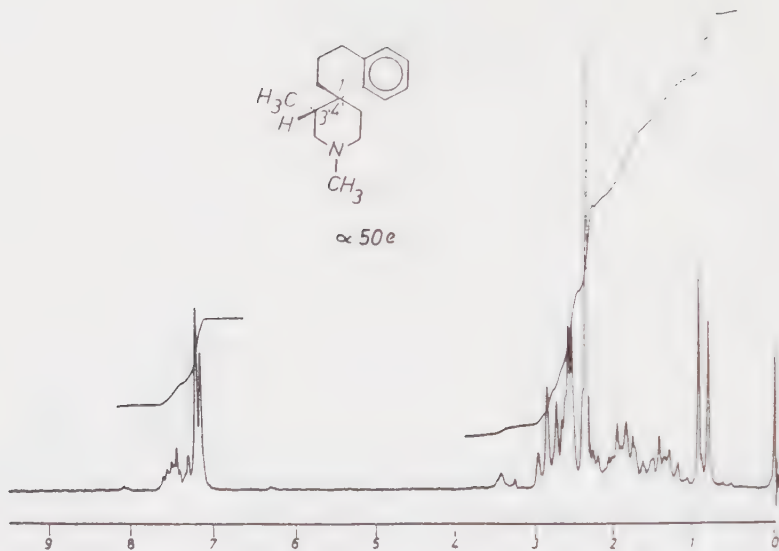


52

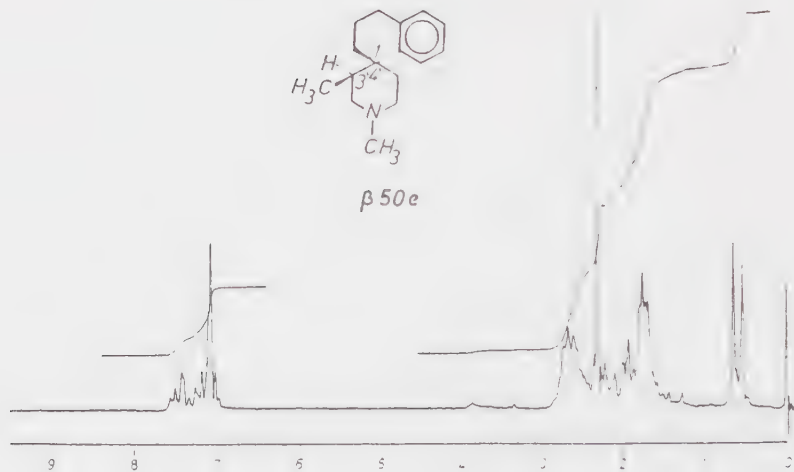


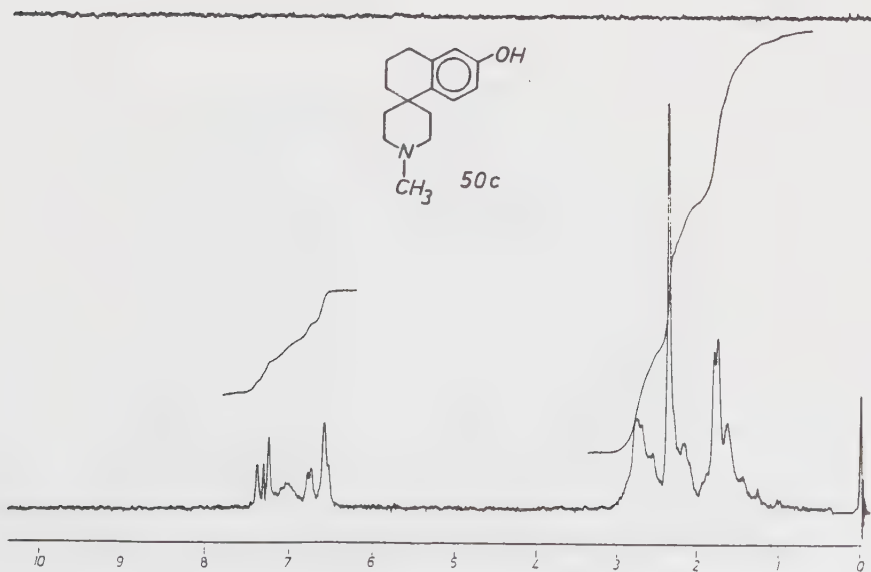
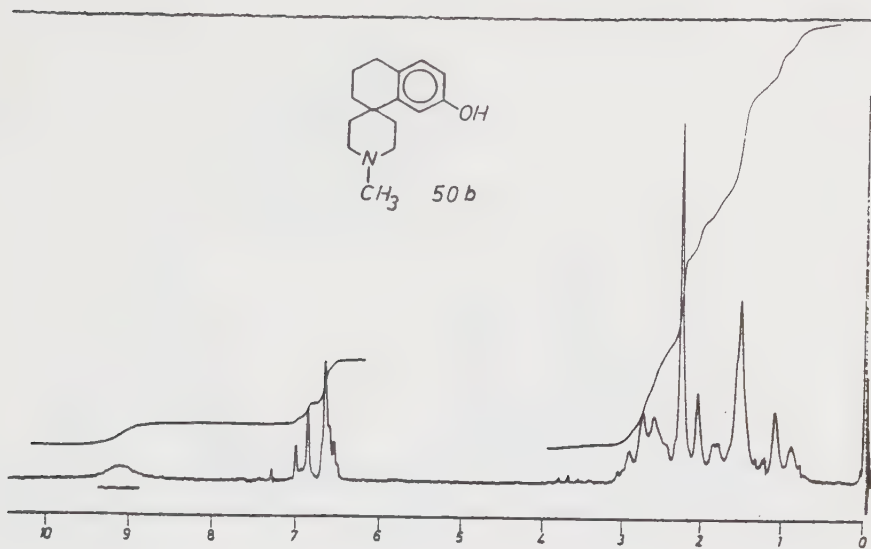


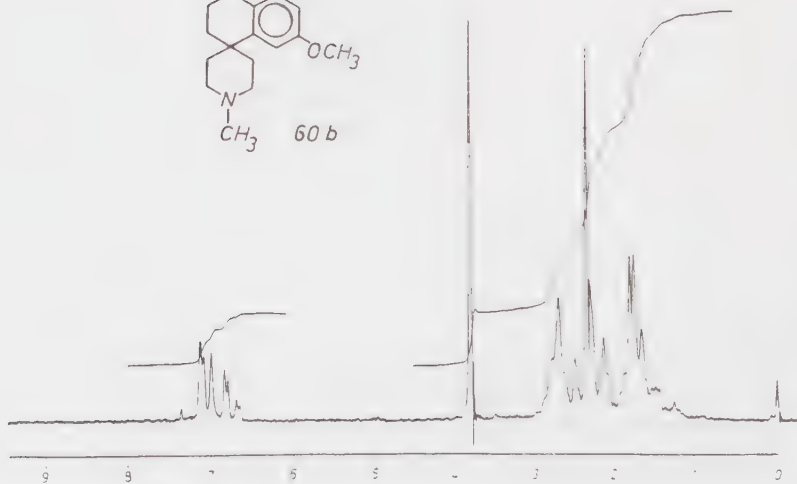
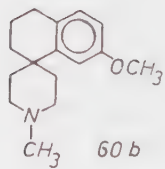
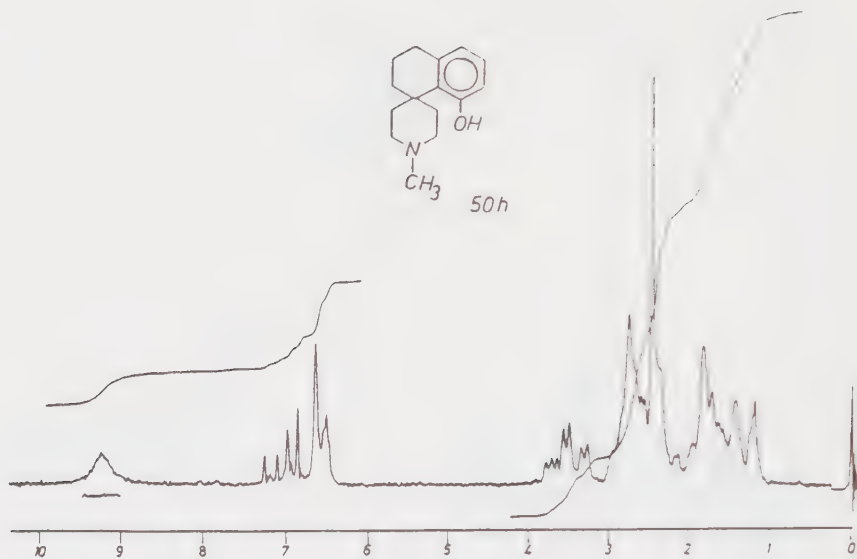
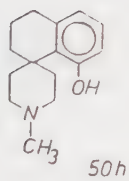
α 50e

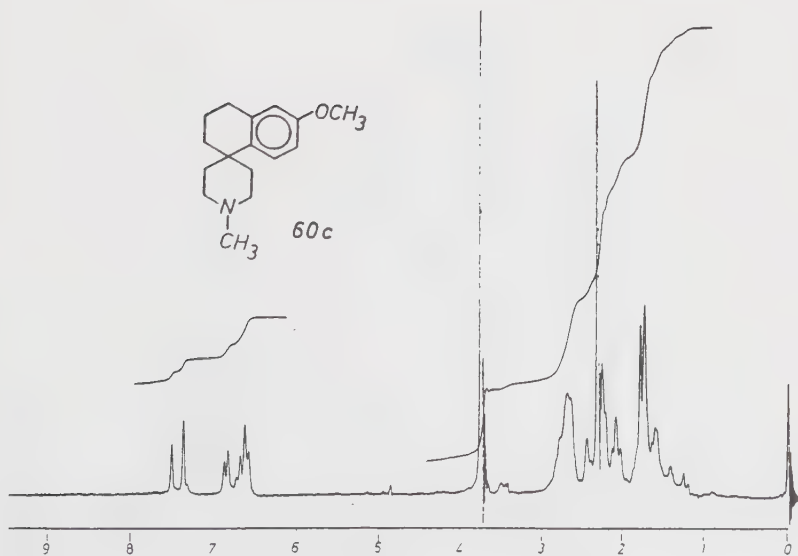
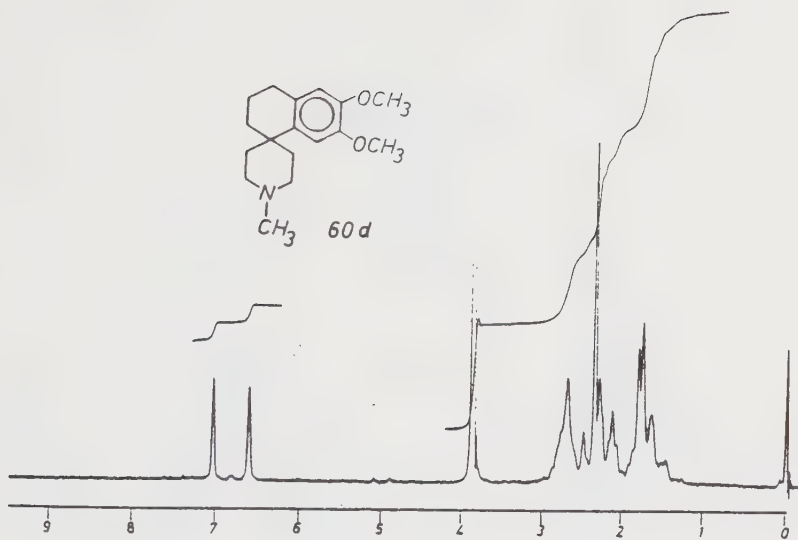


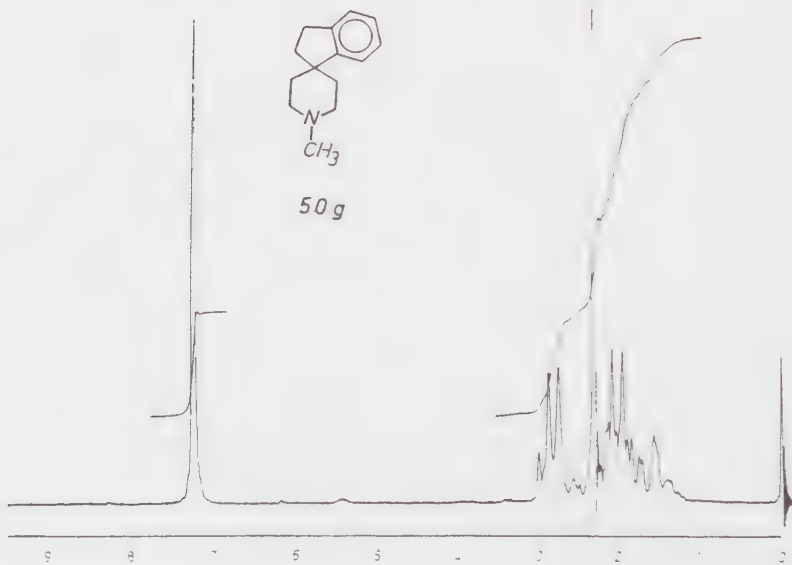
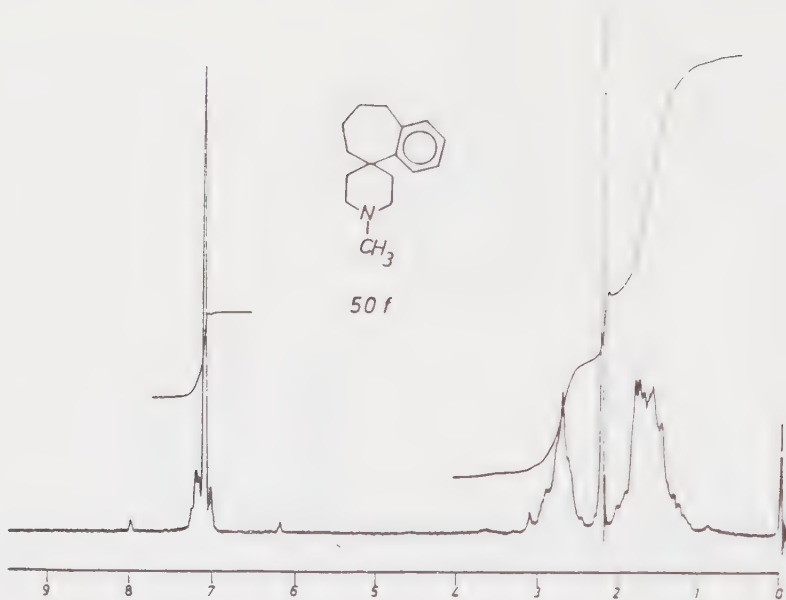
β 50e

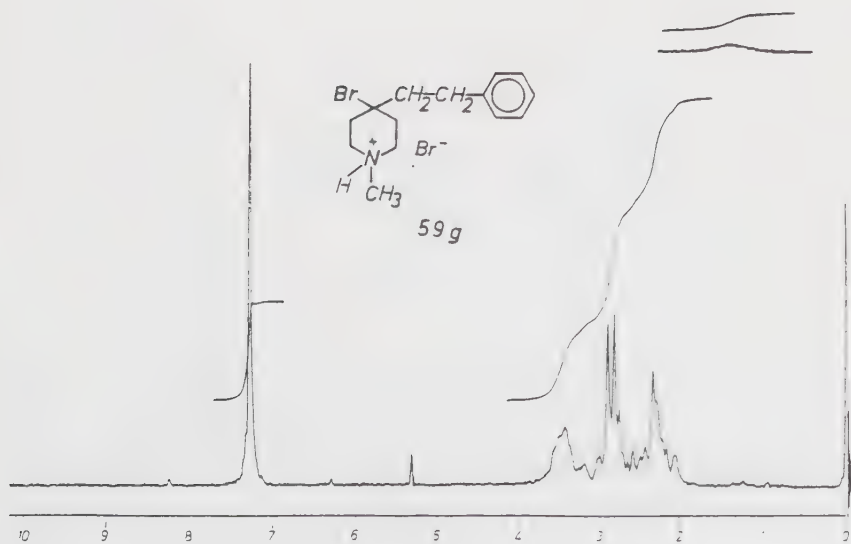
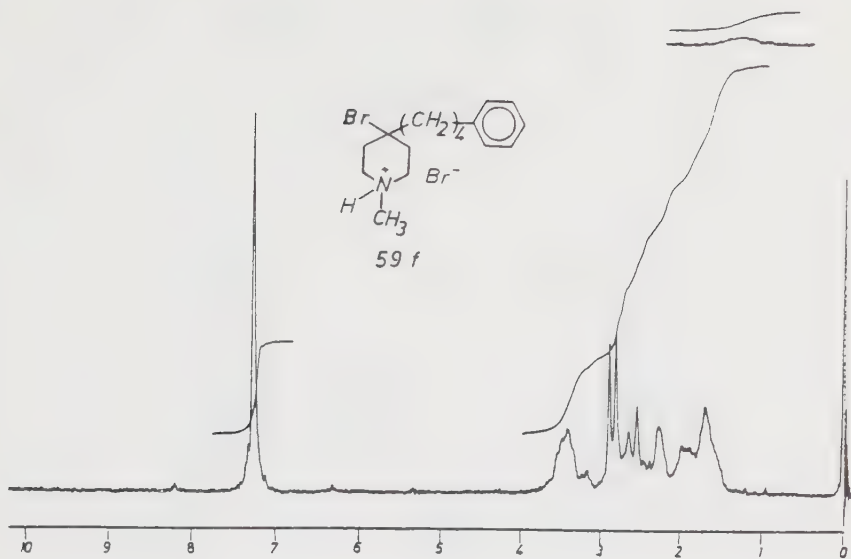


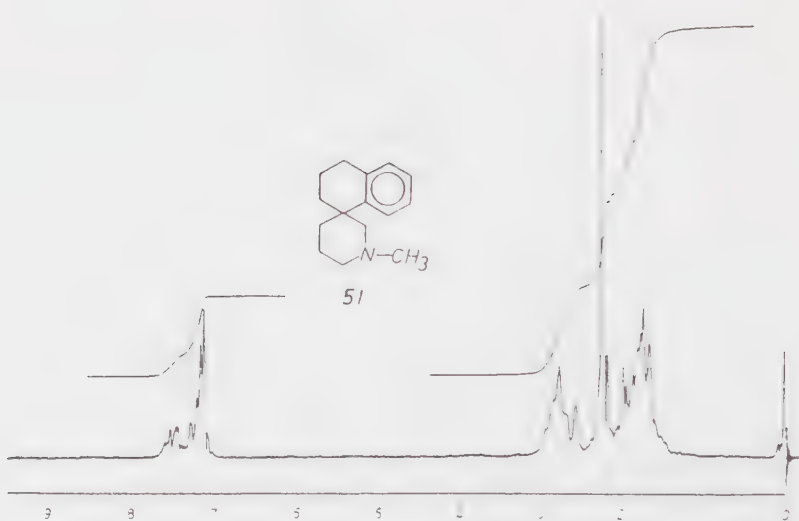
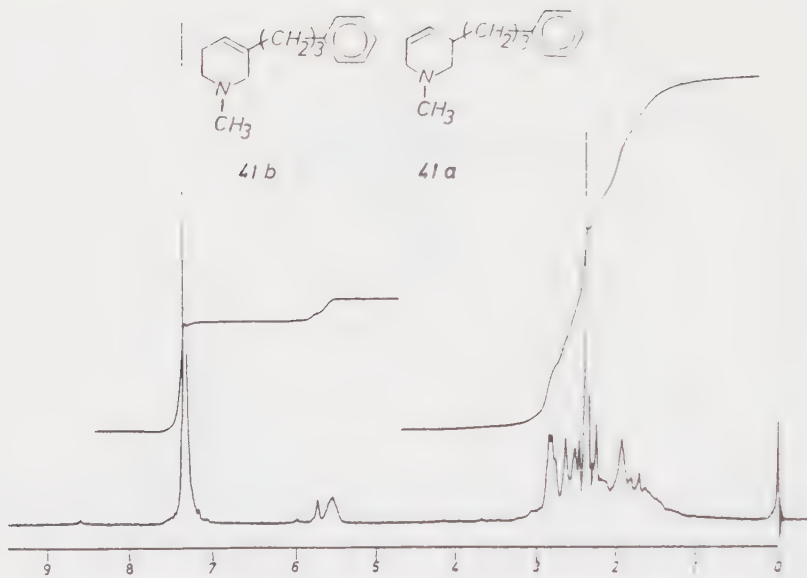


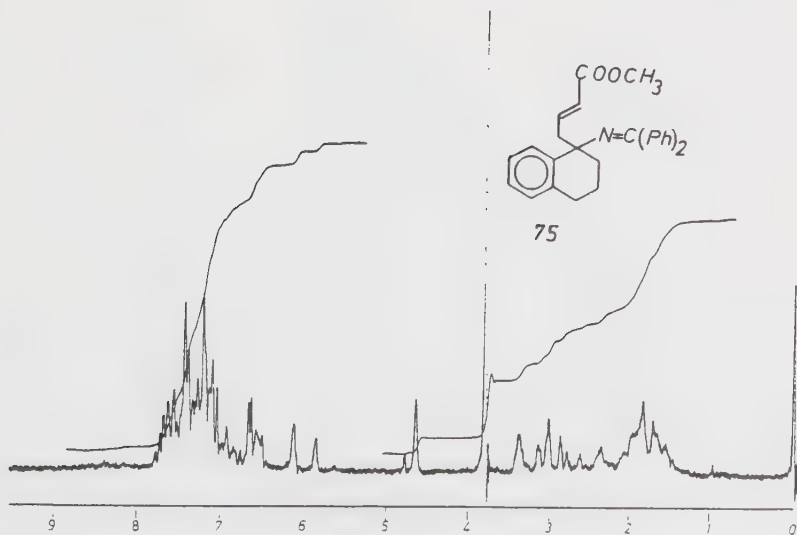
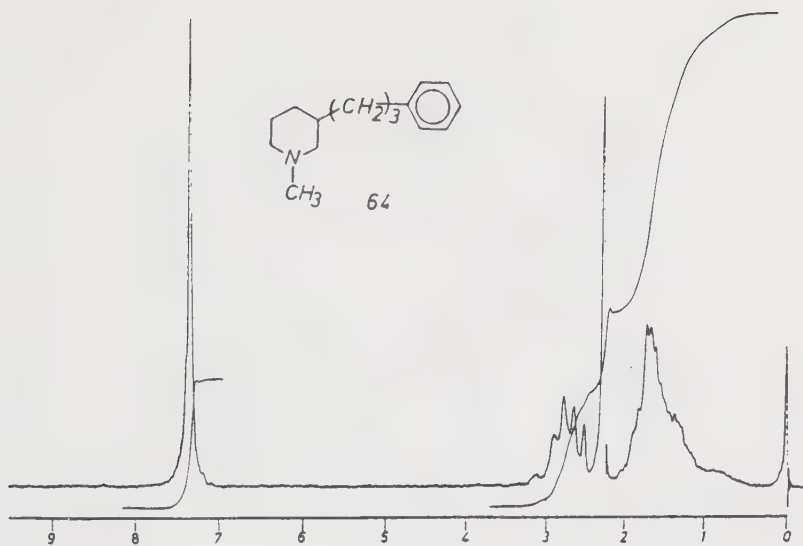


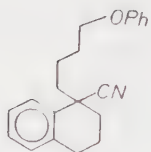




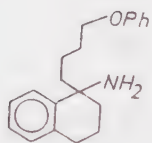
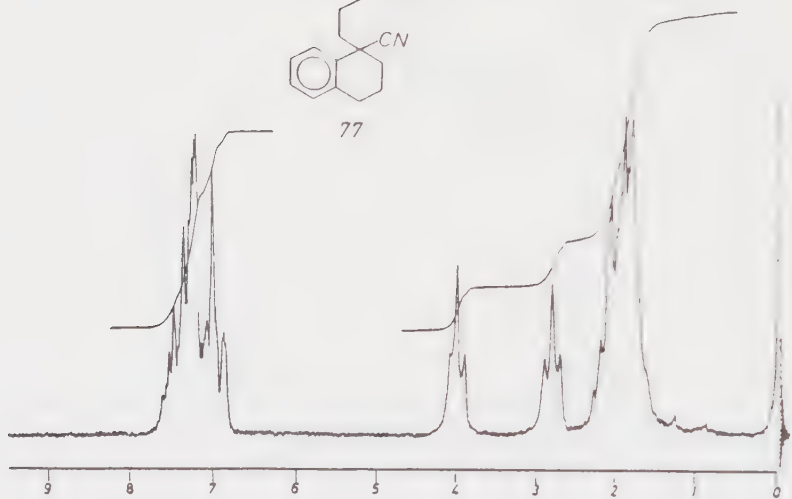




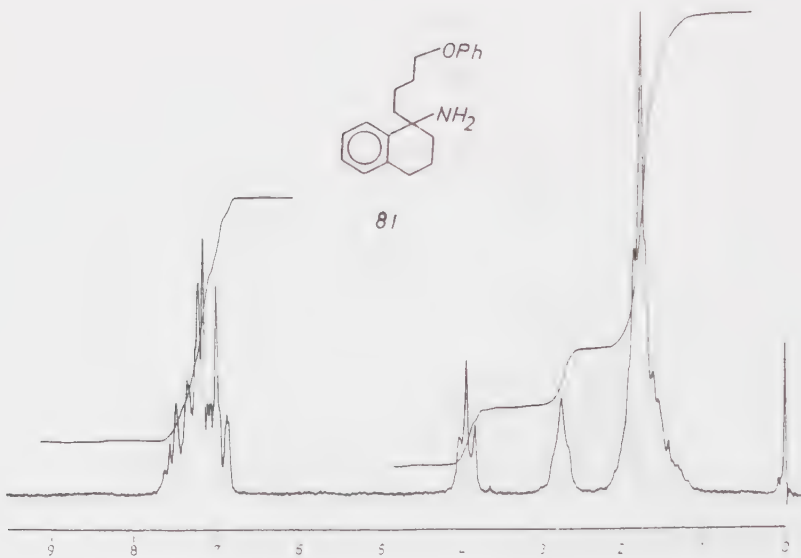


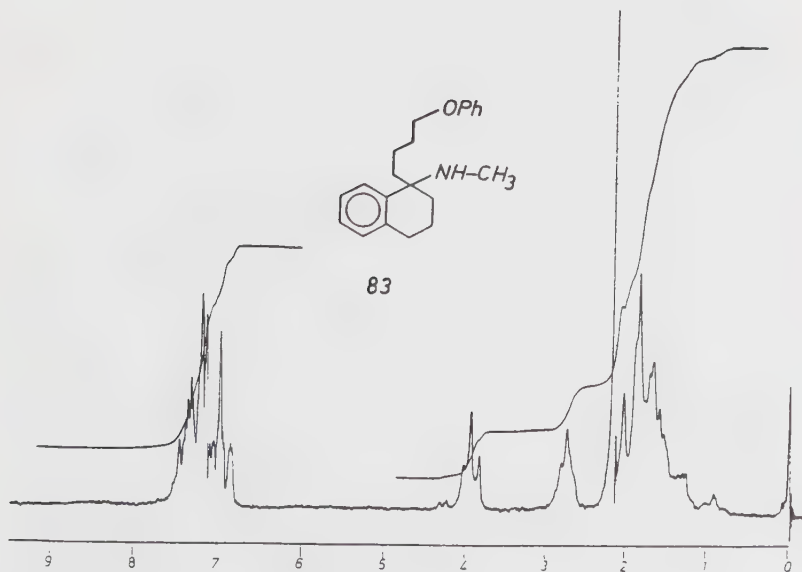
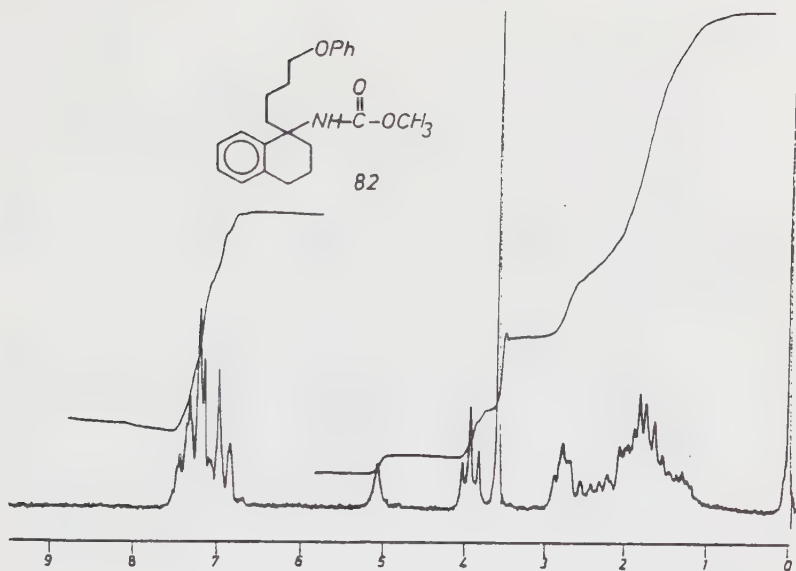


77



81





6. Literaturverzeichnis

1. R. Robinson, J.M. Gulland, J. Chem. Soc. 1923, 980
R. Robinson, C.F. van Duim, J.C. Smith, J. Chem. Soc.
1926, 903
2. M. Gates, J. Tschudi, J. Am. Chem. Soc. 74, 1109 (1952)
3. E.L. May, J. Org. Chem. 21, 899 (1956)
4. O. Eisleb, Chem. Ber. 74, 1433 (1941)
J. Med. Chem. 4, 213 (1942)
5. O. Schaumann, Angew. Chem. 66, 765 (1954)
6. A.F. Casey, R.T. Parfitt: Opioid Analgesics, S. 459 f
(Plenum Press - New York and London, 1986)
7. L. Terenius, Acta Pharmacol. Toxicol. 32, 317 (1973)
C.B. Pert, S.H. Snyder, Science 179, 1011 (1973)
E.J. Simon, J.M. Hiller, Proc. Natl. Acad. Sci. USA
70, 1947 (1973)
8. R.H.B. Galt, J. Pharm. Pharmac. 29, 711 (1977)
9. Lit.6, S.455-457
10. P.S. Portoghese, B.D. Alreja, D.L. Larson, J. Med. Chem.
24, 782 (1981)
11. F. Bracher, Dissertation München 1986
12. C.A. 61,645a; Fr.-Pat. 1.335.831
13. a) C.F. Koelsch, J. Org. Chem. 25, 164 (1960)
C.A. 54 13117i
b) C.A. 69, P96497r, U.S. 3.379.731; C.A. 79, 53070k
14. E. Reimann, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1963
15. Henk J. W. van den Haak, Henk C. van der Plas, Beb van
Veldhuizen, J. Heterocycl. Chem. 18, 1349 (1981)
16. E. Reimann, Chem. Ber. 102, 2881 (1969)
17. M.S. Kharasch, O. Reinmuth: Grignard Reactions of
nonmetallic Substances, S. 769 ff (New York,
Prentice-Hall Inc. 1954)
18. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme)
Band VI/1a/2, 932 (1980)
19. a) Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme)
Band XIII/1, 22 (1970)
b) H. Gilman, F. Schulze, J. Am. Chem. Soc. 47, 2002
(1925)

- c) A.N. Nesmeyanov, K.A. Kocheshkov: Methods of Elemento-Organic Chemistry Vol.2, S.80 (North-Holland Publishing Comp. Amsterdam, 1967)
20. K.B. Prasad, H.N. Al-Jallo, K.S. Al-Dulaimi, J. Chem. Soc. C 1969, 2134
21. C.A. 86, 5154p; U.S. 3.983.107 Spalte 41/42
22. Yu. J. Chumakov, M.V. Ledovskikh, Tetrahedron 21(5), 937 (1965)
23. Lit. 19c S.606 und S.592
24. J.M. Friesinger, Dissertation München 1984
25. L. Horwitz, J. Org. Chem. 21, 1039 (1956)
26. Ming-Chien Chiang, W.H. Hartung, J. Org. Chem. 10, 21 (1945)
27. F.W. Bergstrom, T.R. Norton, R.A. Seibert, J. Org. Chem. 10, 452 (1945)
28. W. Dammertz, E. Reimann, Arch. Pharm. 313, 826 (1980)
29. K.V. Ledovskikh, Y.J. Chumakov, USSR-Pat. 154.278; C.A. 60, P 5466h
30. C.A. 92, 58620t; Fr.-Pat. 2.387.956
31. R.E. Lyle, P.S. Anderson, Advances in Heterocyclic Chemistry, Band 6, 45 (1966)
32. M. Ferles, J. Pliml, Advances in Heterocyclic Chemistry, Band 12, 43 (1970)
33. R.E. Lyle: Pyridine and its Derivates , In: Heterocyclic Compounds, Vol. 14 Supp. Part 1, S. 137 (John Wiley and Sons, New York 1974)
34. R. C. Elderfield, B. Fischer, J.M. Lagowski, J. Org. Chem. 22, 1376 (1957)
35. M. Ferles, Coll. Czech. Chem. Comm. 24, 2221 (1959)
36. M. Ferles, M. Prystas, Coll. Czech. Chem. Comm. 24, 3326 (1959)
37. N. Kinoshita, T. Kawasaki, Yakugaku Zasshi 83, 123 (1963)
C.A. 59, 5126g (1963)
38. G. Bauer, Dissertation München 1982
39. E. Reimann, I. Schwaetzer, F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. 1975, 1070

40. N. Lodde, E. Reimann Arch. Pharm. 313, 951 (1980)
41. E. Schenker, Ang. Chem. 73, 81 (1961)
42. K. Schenker, Ang. Chem. 72, 638 (1960)
43. D.C. Palmer, M.J. Strauss, Chem. Rev. 1977, 1
44. G.A. Olah: Friedel Crafts and related Reactions Vol.II, Part 1 (Interscience Publishers, New York, 1964)
45. L.F. Fieser, M. Fieser: Reagents for Organic Synthesis, S. 523 (John Wiley and Sons, New York, 1967)
46. E. Reimann, Arch. Pharm. 312, 772 (1979)
47. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, S. 78 (Thieme Verlag, 1979)
48. K. Blaha, O. Cervinaka, Advances in Heterocyclic Chemistry, Band 6, 147 (1966)
49. S.F. Dyke: The Chemistry of Enamins (Cambridge Chemistry Texts, 1973)
50. G. Opitz, H. Mildemberger, Liebigs Ann. Chem. 649, 26 (1961)
51. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme) Band X/4, 552 (1968)
52. Th.J. de Boer, H.J. Backer, Recueil 73, 232 (1954)
53. Lit. 47 S.188
54. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme) Band VI/3, 62 (1965)
55. R. Grewe, Al. Mondon, E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. 564, 164 (1949)
56. Lit. 47 S.236
57. E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl, W. Simon: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, H 80 (Springer Verlag 1976)
58. Lit. 57 H 5 und H 195
59. F.L. Cook, C.W. Bowers, C.L. Liotta, J. Org. Chem. 39, 3416 (1974)
60. L.F. Tietze, Th. Eicher: Reaktionen und Synthesen, S. 149 (Thieme Verlag 1981)

61. H. Weingarten, J.P.Chupp, W.A. White, J. Org. Chem. 32, 3246 (1967)
Moretti, G. Torre, Synthesis 1970, 141
62. D. Seebach, Ang. Chem. 91, 259 (1979)
63. Th. Kauffmann, H. Berg, E. Köppelmann, D. Kuhlmann, Chem. Ber. 110, 2659 (1977)
64. R.H. Jones, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 404 (1963)
65. J. Verhulst, Bull. Soc. Chim. Belges 39, 563 (1930)
40, 475 (1931)
66. K. Meisenburg, Dtsch. Reichs-Pat. 753.863
siehe auch: F. Becke, J. Gnad, Liebigs Ann. Chem. 713, 212 (1968)
67. H.R. Snyder, C.T. Elston, J. Am. Chem. Soc. 76, 3039 (1954)
68. M.J. Cook, E.J. Forbes, G.M. Khan, Chem. Commun. 1966, 121
69. H. Maddox, E.F. Godefroi, R.F. Parcell, J. Med. Chem. 8, 230 (1965)
70. F. Becke, J. Gnad, Liebigs Ann. Chem. 713, 212 (1968)
71. F. Becke, H. Fleig, P. Päßler, Liebigs Ann. Chem. 749, 198 (1971)
72. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme)
Band VIII, 663 (1952)
73. E.S. Wallis, J.F. Lane: The Hofman Reaction,
In: Organic Reactions Vol. III, S.267 (John Wiley
and Sons, New York 1946)
74. Lit. 73 S. 273
75. Lit. 47 S. 69
76. M.E. Jung, M.A. Lyster, Chem. Commun. 1978, 315
77. G.A. Olah, S.C. Narang, B.G. Balaram Gupta, Ripudaman Malhotra, J. Org. Chem. 44, 1247 (1979)
78. M.E. Jung, M.A. Lyster, J. Org. Chem. 42, 3761 (1977)
79. G.A. Olah, S.C. Narang, B.G. Balaram Gupta, Ripudaman Malhotra, Synthesis 1979, 61
80. F. Wessely, W. Swoboda, Monatshefte f. Chem. 82, 621 (1951)
81. C.A. Grob, H. Kny, A. Gagneux, Helv. Chim. Acta 40, 130 (1957)
82. N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh, Tetrahedron Lett. 1976, 763

83. Organikum, 2. berichtigter Nachdruck der überarbeiteten 15. Auflage S. 245 (VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1981)
84. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme) Band VI/1c, 347 (1976)
85. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme) Band VI/3, 157 (1965)
86. S. Irwin, Science 136, 123 (1962)
87. R. Koster et al. Fed. Proc. 18, 412 (1959)
88. E. Campaigne, B.G. Heaton, J. Org. Chem. 29, 2376 (1964)
R.T. Dean, H. Rapoport, J. Org. Chem. 43, 2120 (1978)
89. W.H. Saunderson, R.A. Williams, J. Am. Chem. Soc. 79, 3712 (1957)
A. Horeau, J. Jacques, Bull. soc. chim. France 1946, 382
90. G.M. Sheldrick, SHELTXL 84 (Release 4.1). An integrated System for solving, refining and displaying crystal structures from diffraction data. Univ. of Göttingen (1984)
91. F.J. Bennett, J.A. Skorcz, J. Org. Chem. 27, 3836 (1962)
92. Organikum, 2. berichtigter Nachdruck der überarbeiteten 15. Auflage S. 517 (VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1981)
93. J.T. Litchfield, F. Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)
94. J. Dews, Brit. J. Pharmacol. Chemother. 8, 46 (1953)

Lebenslauf

Johann Speckbacher geboren am 20.6.1958 in Mühldorf/Inn
als Sohn des Landwirts Josef Speck-
bacher und seiner Ehefrau Paula,
geb. Bruckmayer

Schulbildung: 1964-1969 Volksschule in Oberneu-
kirchen
1969-1978 Ruperti-Gymnasium in
Mühldorf/Inn

Abitur: 29.6.1978

Studium: WS 1978 Biologie an der LMU München
SS 79 - SS 82 Pharmazie an der
LMU München

Praktikantenzeit: 15.11.1982 - 31.10.1983 in der
Löwen-Apotheke, Waldkraiburg

Pharmazeut. Prüfung: 1. Abschnitt: 2. 4.1981
2. Abschnitt: 29.10.1982
3. Abschnitt: 30.11.1983

Approbation: 2.1.1984

Promotion: seit 1.11.1983 unter Anleitung von
Prof. Dr. E. Reimann
ab 1.12.1986 vollbeschäftigte wis-
senschaftliche Hilfskraft

